

**Validierung der funktionellen Repräsentation des Nervus
medianus im primären somatosensorischen Kortex SI am
ARGOS 200 Vektor-MKG im Vergleich mit dem fMRT**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Katrin Fleissig

geboren am 07.März 1984 in Suhl

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. O. W. Witte, Direktor Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum Jena

2. Prof. Dr.-Ing. habil. J. Haueisen, Institut für Biomedizinische Technik und
Informatik, Technische Universität Ilmenau

3. Prof. Dr. med., phil. Habil. T. Weiß, Institut für Psychologie, Abteilung für
Biologische und klinische Psychologie

Tag der öffentlichen Verteidigung: 01. Juni 2010

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ZUSAMMENFASSUNG	6
1. EINLEITUNG	8
2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN	13
2.1. Das somatoviszzerale sensorische System	13
2.1.1. Einleitung	13
2.1.2. Funktionell-anatomische Übersicht des peripheren somatoviszzeralen sensorischen Systems	13
2.1.3. Funktionell-anatomische Übersicht des zentralen somatoviszzeralen sensorischen Systems	14
2.1.4. Verarbeitung somatoviszzeralen Informationen im Rückenmark und Hirnstamm	15
2.1.5. Verarbeitung somatoviszzeralen Informationen im Thalamus und Kortex	18
2.1.5.1. Der somatosensorische Kortex SI	18
2.1.5.2. Der somatosensorische Kortex SII	19
2.2. Biomagnetische Felder	20
2.3. Evozierte Potenziale	21
2.3.1. Somatisch evozierte Potenziale (SEP)	22
2.3.2. Die Generierung der frühen SEP	23
2.4. Methoden zur Messung der Gehirnaktivität	24
2.4.1. Nicht-invasive Methoden	24
2.4.1.1. Magnetenzephalographie (MEG)	24
2.4.1.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	25
2.4.1.3. Elektroenzephalographie (EEG)	26
2.4.2. Invasive Methoden	27
2.5. SQUID-Technik	27
3. METHODEN UND MATERIALIEN	29
3.1. Auswahl der Probanden	29
3.2. Untersuchungssituationen	29
3.2.1. Philips-MEG	29
3.2.1.1 Technische Daten	29
3.2.1.2. Untersuchungsablauf	30
3.2.1.3. Stimulationsparadigma	32
3.2.2. ARGOS 200 Vektor-MKG	33
3.2.2.1. Technische Daten	33
3.2.2.2. Untersuchungsablauf	35
3.2.2.3. Stimulationsparadigma	36
3.2.3. fMRT	36
3.2.3.1. Untersuchungsablauf	36
3.2.3.2. Stimulationsparadigma	37

4. DATENANALYSE	38
4.1. Neurophysiologische Grundlagen und daraus resultierende Überlegungen	38
4.2. Datenaufzeichnung und -vorverarbeitung	41
4.3. Datenverarbeitung	43
4.4. Datenauswertung	45
5. ERGEBNISSE	47
5.1. Vergleich der Quellenlokalisierung im Philips-MEG zum fMRT	49
5.2. Vergleich der Quellenlokalisierung im ARGOS 200 Vektor-MKG zum fMRT	52
5.3. Vergleich der Quellenlokalisierung im ARGOS 200 Vektor-MKG zum Philips-MEG	56
5.4. Quellenlokalisierung in Area 1 im ARGOS 200 Vektor-MKG	56
6. DISKUSSION	60
6.1. Stellungnahme zu den einzelnen Hypothesen	60
6.2. Radiale Dipolkomponente	61
6.3. Methodische Ursachen von Lokalisationsabweichungen	63
7. SCHLUSSFOLGERUNGEN	67
LITERATURVERZEICHNIS	68
DANKSAGUNG	73
LEBENS LAUF	74
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	75

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

- **Area 1, 2, 3a, 3b, 4** - Gliederung der sensomotorischen Zentralregion S I
- **BEM** - Boundary-Element-Method
- **BOLD-Effekt** - Blood Oxygenation Level Dependant-Effekt
- **CMR** - Common Mode Rejection
- **CT** - Computertomographie
- **Cz** - Schnittpunkt der medialen Verbindungslinie zwischen Nasion und Protuberantia occipitalis externa und der Verbindungslinie der beiden präaurikulären Punkte; übereinstimmend mit Cz im internationalen 10-20-System der EEG-Elektrodenanordnung
- **ECoG** - Elektrocorticographie
- **EEG** - Elektroenzephalographie
- **EKG** - Elektrokardiographie
- **EOG** - Elektroofkulographie
- **fMRT** - funktionelle Magnetresonanztomographie
- **IFCN** - International Federation of Clinical Neurophysiologists
- **m123** - enthält die „rohen“ Sensorkoordinatendaten der ARGOS 200 Vektor-MKG-Messung
- **mBxyz** - enthält die aus der m123-Datei der ARGOS 200 Vektor-MKG-Messung in die MRT-Raumkoordinaten umgerechneten Daten zur Darstellung von Feldbildern
- **mBz** – enthält lediglich die gemessenen Daten der Raumrichtung Z der ARGOS 200Vektor-MKG-Messung
- **MEG** - Magnetenzephalographie
- **MGFP** - Mean Global Field Power, ist ein Maß der Gesamtaktivität zu jedem Zeitpunkt im MEG; eine hohe MGFP entspricht einer hohen magnetischen Hirnaktivität
- **Mit-wert / \bar{x}** - Mittelwert
- **MKG** - Magnetkardiographie
- **MRT** - Magnetresonanztomographie
- **N.** - Nervus
- **N18** - Komponente früher SEPs in der ipsilateralen Medulla oblongata

- **N20** - positive Komponente der kortikalen Primärantwort im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex
- **P22 / P25 / P27** - negative Komponente der kortikalen Primärantwort im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex, in der Literatur synonym zueinander verwendet
- **PET** - Positronen-Emissions-Tomographie
- **pom-file** - enthält die Raumkoordinaten der Lokalisationsspulen aus der Philips-MEG- bzw. der ARGOS 200 Vektor-MKG-Messung im MRT-Bezugssystem; entsteht durch das Angleichen der Landmarkenpositionen aus dem jeweiligen TAK-file mit den entsprechenden Landmarkenpositionen im MRT-Bezugssystem
- **SNR** - Signal-to-Noise-Ratio
- **SoA** - Stimulus onset Asynchrony
- **SPECT** - Single-Photon-Emission-Computer-Tomographie
- **spm** - Statistical Parametric Mapping
- **SQUID** - Superconducting Quantum Interference Device (supraleitende Quantuminterferenzdetektoren)
- **SSEP/SEP** - Somatosensibel/Somatisch Evozierte Potenziale
- **St-abwg / σ** - Standardabweichung
- **SVD** - Singular Value Decomposition
- **TAK-file** - enthält die digitalisierten Raumkoordinaten der anatomischen (rechter / linker präaurikulärer Punkt, Nasion, Cz) sowie der funktionellen Landmarken (Lokalisationsspulen) jeweils separat für die Philips-MEG- und für die ARGOS 200 Vektor-MKG-Messung

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zum einen eine exaktere magnetenzephalographische Lokalisation der funktionellen Repräsentation des Nervus medianus im somatosensorischen Kortex SI Area 3b zu erreichen sowie zum anderen erstmals die radiale Dipolquelle der P22-Aktivität der somatosensorisch evozierten Potenziale (SEP; in der Literatur abweichend als P22, P25 oder P27 bezeichnet) in Area 1 magnetenzephalographisch nachzuweisen. Hierfür wurden zu vergleichende magnetenzephalographische Messungen an dem 3 Raumrichtungen detektierenden Messsystem ARGOS 200 Vektor-MKG (Magnetkardiographie) von der Firma ATB (Chieti, Italien) sowie an dem eine Raumrichtung detektierenden 2x31-kanaligen Doppeldewar-Kryostaten von der Firma Philips durchgeführt. In der bestehenden Literatur wurde bisher im Allgemeinen davon gesprochen, dass mittels der Magnetenzephalographie nur tangentielle Dipolquellen dargestellt werden können, da die Methodik radialen Quellen gegenüber unempfindlich und deren Darstellung der Elektroenzephalographie vorbehalten sei. Richtigerweise ist es jedoch so, dass die Magnetenzephalographie radialen Quellen gegenüber nur eine geringere Sensitivität aufweist als tangentialen gegenüber. Dies konnte nun erstmals mit Hilfe der orthogonal zueinander stehenden, pyramidenartig angeordneten, 3-teiligen Messsensoren des Messsystems ARGOS 200 Vektor-MKG nachgewiesen werden, da diese Messsensoren durch ihren speziellen Aufbau dazu befähigt sind, alle 3 Raumkomponenten und somit den gesamten Dipolvektor registrieren zu können. Für die Studie wurde von 11 freiwilligen, gesunden Probanden je eine linkshemisphärische magnetenzephalographische Messung mittels des 2x31-kanaligen Doppeldewar-Kryostaten von Philips durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein Gradiometer 1. Ordnung mit hexagonal planar angeordnetem Antennensystem. Des Weiteren wurde für jeden Probanden eine linkshemisphärische magnetenzephalographische Messung am ARGOS 200 Vektor-MKG von ATB durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein Messsystem, das speziell für Magnetkardio- und Magnetneurographie entwickelt wurde und durch seinen besonderen Aufbau zur vektoriellen Messung eines Magnetfeldes und der darin lokalisierten Dipolquellen befähigt ist. Schlussendlich wurde von jedem Probanden ein MRT des Kopfes einschließlich eines fMRTs angefertigt. Während aller Untersuchungen wurde der rechte Nervus medianus proximal des Handgelenks elektrisch gereizt. Die aufgezeichneten Rohdaten wurden dann an einer SUN Solaris Workstation mit Hilfe der Programme spm99 (Statistical Parametric Mapping Program), CURRY® 2.0 und 4.6 sowie am PC mit MS Excel® und SPSS® bearbeitet. In die

Auswertungen wurden nur Messungen mit ausreichend aufgeklärtem Feldbildmuster sowie ausreichender Aufklärung des gemessenen Feldes durch das Modellfeld des Lokalisationsalgorithmus aufgenommen, wobei insgesamt lediglich die Orts- und Orientierungsparameter der tangentialen und radialen Dipolquellen N20 und P22 betrachtet wurden. Hierbei zeigte sich für die Lokalisation der tangentialen Dipolquelle in Area 3b im Vergleich des Philips-Messsystems mit dem fMRT ein durchschnittlicher Dipolabstand von 12,98mm. Die entsprechende Kontrolluntersuchung mit dem ARGOS 200 Vektor-MKG-Messsystem erbrachte demgegenüber einen durchschnittlichen Dipolabstand von 17,05mm. Zwischen den Dipollokalisierungen der beiden Messsysteme an sich zeigte sich eine durchschnittliche Differenz von 15,02 mm. Somit konnte entgegen vorheriger Annahmen eine exaktere Lokalisation der tangentialen Dipolquelle der N20-Aktivität der SEPs durch den speziellen Messsensoren Aufbau des ARGOS 200 Vektor-MKGs nicht bestätigt werden. Demgegenüber gelang es jedoch durch ebendiese Sensoranordnung erstmals die radiale Dipolquelle der P22-Aktivität der SEPs magnetenzephalographisch nachzuweisen. Dabei konnten für alle Probanden die erwarteten Feldbilddarstellungen für die einzelnen Raumrichtungen aufgezeigt werden, sowie insgesamt für 5 Probandenmessungen im Rahmen der anatomischen Variation erwartete Werte für die Dipolabstände zwischen der tangentialen und radialen Dipolquelle sowie der dazwischen liegenden Winkel aufgezeigt werden.

1. EINLEITUNG

Im frühen 19. Jahrhundert entdeckte der dänische Physiker Hans Christian Oersted, dass elektrische Ströme magnetische Felder erzeugen, deren Richtungen durch eine einfache Rechte-Hand-Regel beschrieben werden können. Dabei zeigt der rechte Daumen in die Richtung des Stromflusses und die anderen Finger geben die Richtung des umgebenden magnetischen Feldes an. Dass dies nicht nur für Stromkabel jeglicher Art, sondern auch für bioelektrische Ströme, wie sie in Muskel- und Nervenzellen gefunden werden können zutrifft, zeigten Baule und McFee, als sie erstmalig vom Herzen generierte biomagnetische Felder registrierten [Baule und McFee 1963]. Fünf Jahre später gelang es David Cohen am Massachusetts Institute of Technology in einem speziell dafür entworfenem, magnetisch abgeschirmten Raum bei Raumtemperatur magnetenzephalographisch biomagnetische Felder zu messen [Cohen 1968]. Diese experimentellen Pionierarbeiten verbunden mit dem so genannten Josephson-Kontakt und den supraleitenden Detektoren, den so genannten SQUIDS (Superconducting QUantum Interference Device), führten zu einem wahren Quantensprung in der Biomagnetischen Forschung [Josephson 1962 und Zimmermann et al. 1970]. Denn mittels von flüssigem Helium gekühlter SQUIDS konnten nun schwache biomagnetische Felder mit einer nie da gewesenen Sensitivität gemessen werden, so dass sich die Forschung von der Messung der vergleichsweise großen kardialen biomagnetischen Felder auch hin zur Messung kleinerer kortikaler Felder begab. Da biomagnetische Felder beim Durchdringen verschiedener Gewebestrukturen nicht verändert werden und ihre Messung für den menschlichen Körper nicht-invasiv ist, sind sie von großem Interesse für die Forschung. So ermöglicht die Magnetenzephalographie (MEG) in Verbindung mit der Elektroenzephalographie (EEG) eine zeitgetreue Beurteilung der Gehirnelektrophysiologie und stellt gleichzeitig eine gute Ergänzung zu Struktur darstellenden Methoden wie der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) sowie zu funktionsabbildenden Methoden wie dem funktionellen MRT (fMRT), der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) dar. Insgesamt betrachtet, bietet die MEG allerdings die beste Mischung zwischen zeitlicher und räumlicher Auflösung.

Durch eine rasante Weiterentwicklung vorangetrieben, gewinnt die MEG nun auch zunehmend an klinischer Bedeutung. Mit den damaligen 1- bis 7-Messkanal-Systemen (größtes Field of View: 80mm) konnten nie beide Feldextrema gleichzeitig während einer

Untersuchung gemessen werden, sondern es waren immer mehrere Messungen an verschiedenen Messpunkten nötig. Dies bedeutete einen hohen Zeitaufwand und eine hohe Belastung für den Untersucher aber vor allem für den kranken Patienten. Dennoch zeigte sich schon hier, dass die durch ein 5-Kanal-System aufgezeichneten Daten ausreichen, um einen Stromdipol in einem gewölbten oder flachen Untersuchungsobjekt lokalisieren zu können. Oppelt et al. konnten später zeigen, dass mit steigender Zahl der Messkanäle die Genauigkeit und die Qualität der Quellenlokalisationen beträchtlich steigerbar ist, wobei allerdings weitere Verbesserungen nach dem Übersteigen von 25-Messkanälen nur noch marginal sind und daraus resultierend zwischen 31- und 37-Kanalsystemen kaum Unterschiede in der Lokalisationsgenauigkeit existieren [Oppelt et al. 1990]. Auch verkürzten sich die Untersuchungszeiten mit steigenden Messkanalzahlen erheblich [Stefan et al. 1993]. Parallel zur Entwicklung von Messsystemen, welche eine Hemisphäre oder gar den ganzen Kopf mit einer Untersuchung zu messen in der Lage sind, wurde auch die Software zur Datenverarbeitung weiterentwickelt, so dass es nun möglich ist MEG-Daten sowohl mit Daten der EEG als auch mit bildgebenden Verfahren zu kombinieren. So ist es verständlich, dass heute kaum noch eine neurologische Erkrankung existiert bei der evozierte Potenziale nicht untersucht wurden, um so klinisch inapparente Läsionen im peripheren oder zentralen Nervensystem nachweisen zu können. Dennoch können bis heute z.B. Latenzverlängerungen sowie Amplitudenverminderungen und -zunahmen in den Komponenten der somatisch evozierten Potenziale nach wie vor nicht als pathognomisch für eine bestimmte Erkrankung sondern allenfalls als richtungsweisend angesehen werden [Lowitzsch et al. 1993]. Von größter Bedeutung für die klinische Anwendung von magnetenzephalographischen Untersuchungen ist dabei also die Genauigkeit der Strukturenlokalisation. So muss z.B. in der neurochirurgischen Behandlung von Hirntumoren, Gefäßanomalien und Epilepsieherden genau bekannt sein, an welcher Stelle im Gehirn und in welchem Abstand von zum Teil lebenswichtigen Strukturen sich die entsprechende Läsion befindet, um so postoperative neurologische Defizite vermeiden oder zu mindestens minimieren zu können. Zwar sind durch empirische und klinische Studien viele Beziehungen zwischen Gehirnstrukturen und -funktionen bekannt, doch spielt die individuelle Variabilität bei der Planung von neurochirurgischen Operationen eine wichtige Rolle. Eine Verwechslung von Hirnarealen auf Grund einer Veränderung des Aussehens durch eine Neoplasie und ein damit einhergehendes versehentliches verletzen gesunder Hirnareale kann zu einer entscheidenden postoperativen Lebensqualitätsverminderung führen. Mussten Patienten zur Vermeidung dessen bisher belastende und risikoreiche, da Operationszeit verlängernde und Infektionsrisiko erhöhende

Prozeduren wie Elektrodenimplantationen ins Gehirn oder direkte intraoperative Stimulation des Kortex sowie Ableitung der Elektrocorticographie (ECoG) über sich ergehen lassen, können heute äußerlich abgeleitete EEG-Messungen mit MEG-Messungen sowie bildgebenden Verfahren kombiniert und so wichtige Aussagen für eine Operationsplanung getroffen werden. Dabei konnten viele Studien zeigen, dass in der MEG erhaltene Dipollokalisationen gut mit mittels invasiver Technik registrierten Lokalisationen korrelieren [Ebersole 1997]. So konnte z.B. im Vergleich mit intraoperativen ECoG-Ableitungen mit anschließender Dipolrekonstruktion für die N20-Quelle der SEPs Lokalisationsabstände von 5mm aufgezeigt werden [Lewine et al. 1995]. Sato konnte dagegen in seiner Studie zur Evaluierung der klinischen Anwendbarkeit eines 7-Kanalmagnetometers bei Epilepsiepatienten präoperativ eine durchschnittliche Lokalisationsdifferenz im Vergleich zu bildgebenden Verfahren von 10mm bei guten Signal-to-Noise-Ratios (SNR) bestimmen [Sato 1992]. Mittels des 37-kanaligen KRENIKON[®] (Siemens) gelang es bei Temporallappen-Epilepsiepatienten eine Lokalisationsgenauigkeit von ebenfalls 5-10mm für oberflächlich liegende Foci und von 10-20mm für tiefer liegende zu erreichen [Stefan et al. 1993]. Die um einige Zehnerpotenzen größeren kardialen Magnetfelder konnten dagegen in einer Studie von Moshage et al. zum Vergleich der MEG Lokalisationsgenauigkeit mit anderen invasiven Methoden mittels des selben Gerätes auf 4mm Abweichung mit Mittelung der Atmungsphasen und ohne Mittelung auf 20mm bestimmt werden [Moshage et al. 1992]. Im Vergleich mit dem fMRT konnten mehrfach Lokalisationsdifferenzen von durchschnittlich ebenfalls 10mm erreicht werden. So konnten für den Nervus (N.) medianus Abstände von 9 bzw. 10mm und für den N. ulnaris von 10 bzw. 20mm aufgezeigt werden [vergleiche Rose et al. 1989; Dieckmann et al. 1999; Baumgärtner et al. 2003 und Sanders et al. 1993].

Die gute Lokalisationsgenauigkeit magnetenzephalographischer Messsysteme konnte demnach in vielen Studien bestätigt werden. Für all diese Studien wurden so genannte Ein-Komponenten-Messsysteme, also Messsysteme, welche lediglich eine Raumrichtung (in aller Regel Bz) detektieren können, verwendet. Im Zuge der technischen Weiterentwicklung wurden so genannte Drei-Komponenten-Messsysteme entwickelt. Diese sollen auf Grund ihres speziellen Aufbaus dazu befähigt sein, das durch elektrocorticale Aktivität entstehende Magnetfeld in seiner vollständigen vektoriellen Ausdehnung (Bx,By,Bz) detektieren zu können. Als Beispiel für ein Ein-Komponenten-Messsystem sei der 2x31-kanalige Doppeldewar-Kryostat der Firma Philips genannt sowie als Beispiel für ein Drei-Komponenten-Messsystem das ARGOS 200 Vektor-MKG der Firma ATB. Beide

Messsysteme waren bzw. sind am Biomagnetischen Institut der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller Universität Jena in ständiger Nutzung. Da in experimentellen sowie simulierten Studien gezeigt werden konnte, dass der Informationsgehalt, welcher durch vektorielle magnetenzephalographische Messungen gewonnen wird, bedeutend größer ist als der durch die bisherige Standard-Magnetenzephalographie-Messungen gewonnene, erscheint es sinnvoll anzunehmen, dass mittels der vektoriellen Magnetenzephalographie bisher bekannte Dipollokalisierungen präziser bestimmt werden können und zum anderen auf Grund der speziellen Messsensorenanordnung im Zuge der vektoriellen Magnetfeldmessung auch bisher nicht detektierbare radiale Dipolquellen bestimmt werden können. Daher soll nun in der vorliegenden Dissertation im Vergleich mit dem fMRT herausgefunden werden, wie sich die Lokalisationsgenauigkeiten im mit orthogonal aufeinander stehenden Sensorentriplets ausgestatteten ARGOS 200 Vektor-MKG im Vergleich zum mit planar angeordneten Messantennen ausgestatteten Doppeldewar-Kryostaten von Philips verhalten und ob mittels des ARGOS 200 Vektor-MKGs die in Area 1 lokalisierte radiale Quelle der P22-Aktivität (in der Literatur abweichend als P22, P25 bzw. P27 bezeichnet) der SEPs nachgewiesen werden kann. Die vorliegende Arbeit stand deshalb unter folgenden Hypothesen:

- 1. Die tangentielle Dipolkomponente der N20-Aktivität ist im Rahmen der magnetenzephalographischen Lokalisationsbestimmung der funktionellen Repräsentation des N. medianus in Area 3b des somatosensorischen Kortex SI nach elektrischer Stimulation des kontralateralen N. medianus mit Hilfe der planar angeordneten, zur Detektion einer Raumrichtung befähigten, Messantennen im konkav geformten Philips-MEG mit maximal 10mm Abweichung vom Ort der maximalen Area 3b Aktivität im fMRT zu bestimmen.**
- 2. Die tangentielle Dipolkomponente der N20-Aktivität ist im Rahmen der magnetenzephalographischen Lokalisationsbestimmung der funktionellen Repräsentation des N. medianus in Area 3b des somatosensorischen Kortex SI nach elektrischer Stimulation des kontralateralen N. medianus mit Hilfe der orthogonal aufeinander stehenden, zur Detektion dreier Raumrichtungen und damit vektorieller Messung des Magnetfeldes befähigten, Sensorentriplets im ARGOS 200 Vektor-MKG mit weniger Abweichung vom Ort der maximalen**

Area 3b Aktivität im fMRT zu bestimmen als im Vergleich Philips-MEG mit fMRT.

- 3. Es ist möglich mittels der orthogonal aufeinander stehenden, zur Detektion dreier Raumrichtungen und damit vektorieller Messung des Magnetfeldes befähigten, Sensorentriplets im ARGOS 200 Vektor-MKG im Rahmen der magnetenzephalographischen Lokalisationsbestimmung der funktionellen Repräsentation des N. medianus in Area 1 des somatosensorischen Kortex SI nach elektrischer Stimulation des kontralateralen N. medianus die radiale Dipolausrichtung der P22-Aktivität des somatosensorischen evozierten Potenzials direkt zu detektieren.**

Zur Beantwortung wurden von 11 Probanden jeweils eine MEG-Messung im Philips-MEG und im ARGOS 200 Vektor-MKG sowie ein fMRT mit anatomischen MRT-Sequenzen angefertigt und ausgewertet, um so die Medianuslokalisation bestimmen und validieren zu können.

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1. Das somatoviszzerale sensorische System

2.1.1. Einleitung

Soweit nicht anderes angegeben, beruht das folgende Kapitel auf den Publikationen Deetjen et al. 2005, Klink und Silbernagl 1994 sowie Schmidt et al. 2000.

Das somatoviszzerale sensorische System umfasst die Wahrnehmungsfunktionen der Haut, der inneren Organe und des Bewegungssystems. Damit bildet es die Grundlage für die subjektive Wahrnehmung unseres Körpers und unserer Umwelt. So sind z.B. unsere Hände in der Lage selbst kleinste Details für unser Gehirn sichtbar zu machen: Blinde lesen mit bewegten Fingern in einer Geschwindigkeit, die dem des visuellen Lesens kaum nachsteht; der Arzt verschafft sich bei der Palpation ein Zustandsbild des Körperinneren seines Patienten und ist so in der Lage krankheitsbedingte Veränderungen zu erkennen. Wir selbst spüren die Wahrnehmungen unserer inneren Organe (Viszerozeption) jedoch meist erst, wenn Mangelzustände (z.B. Hunger) oder Erkrankungen eingetreten sind. Nichts desto trotz ist die viszerale Sensibilität ständig unterhalb der Bewusstseinssebene aktiv, um die Tätigkeit unserer inneren Organe unserem Bedarf anzupassen. Das somatoviszzerale sensorische System besteht also aus den Mechanorezeptoren der Haut, welche die Oberflächensensibilität charakterisieren, den Thermorezeptoren sowie der Viszerozeption als sensorische Innervation der inneren und der Bewegungsorgane und der Propriozeption als Tiefensensibilität. Abb. 2 zeigt hierzu eine Übersicht.

2.1.2. Funktionell-anatomische Übersicht des peripheren somatoviszzeralen sensorischen Systems

Das periphere somatoviszzerale sensorische Nervensystem besteht aus den extradural liegenden Spinalganglien und ihren afferenten Nervenfasern, welche in den eigentlichen Rezeptororganen und freien Nervenendigungen endigen [Jörg und Hielscher 1997]. Die Oberflächensensibilität wird dabei durch niederschwellige Mechanosensoren der Haut

detektiert, die hinsichtlich ihrer Morphologie und ihres Antwortverhaltens auf Standardreize unterschieden werden können. In der unbehaarten Haut sind als so genannte „slowly adapting“ Mechanosensoren Merkel-Scheiben und Ruffini-Körperchen, als „rapidly adapting“ Sensoren Meissner-Körperchen und als sehr schnell adaptierende Sensoren Vater-Pacini-Körperchen nachweisbar. Die behaarte Haut enthält dagegen nur Haarfollikelsensoren und leicht modifizierte Merkel-Tastscheiben, die auch als Pinkus-Iggo-Tastscheiben bezeichnet werden. Mit Hilfe dieser Sensoren können die unterschiedlichen Aspekte eines Hautreizes z.B. in Bezug auf Intensität und Amplitude an das Gehirn weitergegeben werden. Hierbei ermöglicht eine hohe Innervationsdichte, also eine hohe Anzahl von afferenten Fasern pro cm^2 der Hautoberfläche, ein hohes räumliches Auflösungsvermögen im Gehirn und eine niedrige Zwei-Punkt-Diskrimination. Als Ergänzung zur Oberflächensensibilität der Haut kann die Tiefensensibilität der Muskel-, Sehnen- und Gelenksensoren aufgefasst werden. Sie leiten über Muskelspindeln, Golgi-Sehnenorgane und Mechanorezeptoren der Gelenkkapsel Informationen über die Stellungen, Bewegungen und Kräfte, die auf unseren Körper wirken und von ihm ausgehen, ans Gehirn weiter. Die Temperaturqualitäten kalt und warm werden mit Hilfe von spezifischen Thermorezeptoren registriert. Dabei fällt auf, dass in der Haut etwa 3 bis 10mal so viele Kalt- wie Warmsensoren vorkommen. Die Kaltrezeptoren registrieren dabei Temperaturen von etwa 8 bis 38°C und die Warmrezeptoren etwa von 29 bis 45°C.

2.1.3. Funktionell-anatomische Übersicht des zentralen somatoviszeralen sensorischen Systems

Zum zentralnervösen Anteil des somatoviszeralen sensorischen Systems zählt man das Rückenmark, den Hirnstamm, den Thalamus und den Kortex. Dabei unterscheidet man zwei aufsteigende Bahnsysteme für die Somatosensorik: den Hinterstrang, auch Lemnikus-System genannt, und den Vorderstrang. Das Hinterstrangssystem ist funktionell mit der Oberflächensensibilität der Haut und der Tiefensensibilität des Bewegungsapparates verbunden und das Vordersystem mit der Thermorezeption, der Schmerzwahrnehmung und der Viszerozeption. Durch das Hinterstrangssystem existiert eine anatomisch gut definierte Verbindung zwischen der Körperperipherie und den Arealen SI und SII im parietal gelegenen somatosensorischen Kortex. Dieser schnell aufsteigende Weg enthält nur drei synaptische Umschaltungen: er verläuft über die Hinterstränge des Rückenmarkes in die Hinterstrangkern der Medulla oblongata (1. Umschaltung), von hier im Tractus lemniscus

medialis zum Ventrobasalkern des kontralateralen Thalamus (2. Umschaltung) und von da aus zu den Arealen SI und SII, wo die 3. Umschaltung erfolgt. Von besonderer Bedeutung ist hier das Phänomen der Somatotopie. Der somatosensorische Kortex ist durch eine topographisch geordnete Abbildung der kontralateralen Haut als periphere Sinnesfläche gekennzeichnet. Das bedeutet, die sensorische Innervation der gesamten Körperoberfläche projiziert sich auf das kontralaterale Kortexareal SI. In SII ist diese Somatotopie weniger intensiv ausgeprägt. Bei diesem geometrisch verzerrten somatosensorischen Homunculus wird der Gesichtsbereich lateral, die obere Extremität in der oberen Hälfte der Hirnkonvexität und die untere Extremität an der Innenseite der Mantelkante dargestellt. Dabei sind besonders die Finger- und Mundregion überproportional vertreten, was auf eine hohe periphere Innervationsdichte hinweist (Abb. 1). Für das Vorderstrangssystem ist eine solche Somatotopie nicht nachweisbar. Seine Zielgebiete liegen in subkortikalen Regionen wie dem Hirnstamm und dem Thalamus.

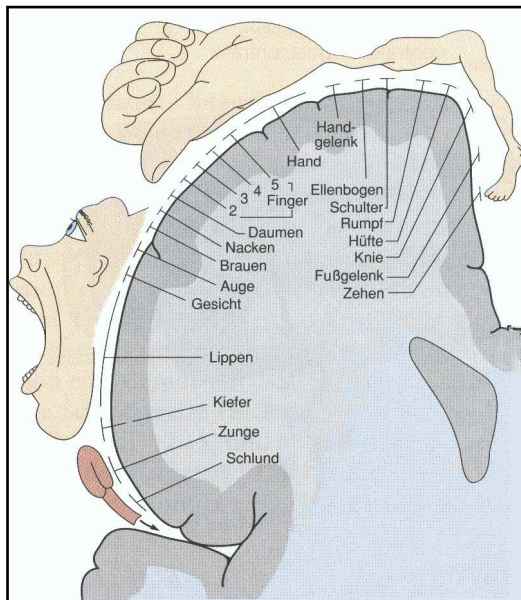


Abb. 1: Schematische Darstellung der somatotopischen Gliederung des Areals SI im somatosensorischen Kortex in Form des sensorischen Homunculus. Körperregionen mit hoher Innervationsdichte werden durch große Rindenareale und Körperregionen mit niedriger Innervationsdichte durch kleine Rindenareale repräsentiert (entnommen aus [Deetjen et al. 2005]).

2.1.4. Verarbeitung somatoviszeraler Informationen im Rückenmark und Hirnstamm

Unmittelbar vor Eintritt in das Rückenmark findet eine Umlagerung in den Nervenfasern statt. Peripher liegen marklose Axone in den ventrolateralen Bereichen und markhaltig Axone in den dorsomedialen Bereichen der Nervenfasern. Mit dem Eintritt in das Rückenmark ziehen die dicken markhaltigen Axone nach medial und teilen sich dabei in zwei Äste, von denen der eine sich seitlich dem Hinterstrang anlegt und mit ihm kopfwärts zieht und der andere der

medialen Seite des Hinterhorns nach vorne folgt und dabei zahlreiche Äste an annähernd alle umliegenden Segmente der grauen Substanz abgibt und schließlich im Vorderhorn endet. Die marklosen Axone teilen sich in einen aufsteigenden und einen absteigenden Ast, die jeweils über 1 bis 2 Segmente im Lissauer-Trakt verlaufen, dabei zahlreiche Äste in das Hinterhorn abgeben und schließlich im selbigen enden. Die jeweiligen Endverzweigungen der Rezeptorneurone übermitteln ihre Informationen dabei zum einen an Interneurone, zum anderen an Projektionsneurone sowie an α -Motoneurone. Die graue Substanz ist morphologisch und funktionell in Schichten, sog. Laminae (nach REXED), unterteilt. Während hier die Äste der sensiblen Axone in fast allen Schichten enden, ziehen die markhaltigen und marklosen Fasern nur zu den Laminae I, II und V. Dementsprechend finden sich in den einzelnen Schichten Neurone, die auf unterschiedliche Rezeptoren reagieren. In den Laminae I, II und V liegen Neurone, die entweder selektiv nur von einer Gruppe von Thermo- oder Nozizeptoren aktiviert werden (selektive Neurone) oder aber Neurone, die sowohl von niederschwelligen Mechanosensoren als auch von Nozizeptoren Signale empfangen (multirezeptive Neurone). Die Neurone in Laminae III und IV erhalten ihre Informationen von niederschwelligen Mechanosensoren der Haut während die niederschwelligen Muskel- und Gelenkafferenzen in der Lamina VI enden. Dadurch können die rezeptiven Felder der Hinterhornneurone viel größer sein als die der auf sie konvergierenden Rezeptorneurone. Die an das Hinterhorn übergebenen Informationen werden in den so entstehenden neuronalen Netzwerken intensiv verarbeitet. Dabei stellt die Integration der von zahlreichen Rezeptoren gewonnenen Reizinformationen durch ein Projektionsneuron die leichteste Variante dar. Dieses erhält dafür aktivierende Eingänge von zahlreichen Rezeptorneuronen, wodurch sein rezeptives Feld um ein vielfaches größer wird als das des einzelnen peripheren Neurons. Diese Art von aktivierender Konferenzschaltung findet sich neben dem Hirnstamm auch in allen darüber liegenden Verarbeitungsstationen. Dem Prinzip entsprechend existieren ebenfalls Hemmschaltungen auf allen Stufen der somatosensorischen Verarbeitung. Da sie die aktivierenden Konvergenzschaltungen überlagern, können sie als Vorwärts- oder Rückwärtshemmung sowohl zu einer prä- als auch postsynaptischen Modifikation führen und dadurch Kontraststeigerungen zwischen parallel geführten Signalen aus der Peripherie und dem Zentrum eines gereizten Hautareals erzeugen. Dabei zeigen die afferenten Innervationen von Haut, Muskeln, Gelenken und Viszera zu jeder Zeit eine strenge somatotopische Ordnung entsprechend der segmentalen Gliederung des Rückenmarks. Das heißt, Fasern, die sensorische Informationen aus den sakralen Segmenten führen, liegen am weitesten medial und die Fasern der kranialen Segmente, die nach und nach

ins Rückenmark eintreten, liegen am weitesten lateral [Buchta und Sönnichsen 2003]. Die Hautafferenzen jeder Hinterwurzel innervieren dabei jeweils ein umschriebenes Hautgebiet, das Dermatom. Dabei überlappen sich benachbarte Dermatome zum Teil, weil sich die Axone der Spinalganglienneurone beim Wachstum in die Peripherie umbündeln. Dies wird in den Nervenplexen (z.B. Plexus brachialis) besonders deutlich und erklärt auch warum bei der Durchtrennung eines peripheren Nerven ein umschriebenes Areal sensorisch komplett ausfällt und warum dagegen bei der Durchtrennung einer ganzen Hinterwurzel es nur zu einer Verdünnung der Innervation, in Form einer erhöhten Zweipunktschwelle, kommt. Somit wird deutlich, dass alle peripher gewonnenen sensorischen Informationen durch das spinale somatoviszzerale System differenziert vorverarbeitet werden und das Hinterhorn als dorsaler Anteil der grauen Substanz des Rückenmarks seiner Position als Verarbeitungsstation des Zentralnervensystems gerecht wird. Dazu trägt auch bei, dass die verschiedenen qualitativen Eigenschaften eines externen Reizes auf separaten Nervenbahnen weitergeleitet werden. Nach der Verarbeitung leiten sie die Informationen über vier Ausgänge an nachfolgende Verarbeitungszentren weiter. Diese Ausgänge sind lange, aufsteigende Bahnen zum Gehirn, darunter vor allem der Vorderseitenstrang, auf- und absteigende propriospinale Verbindungen zu den Nachbarsegmenten sowie Verschaltungen zu Motoneuronen und sympathischen Neuronen. Diese und weitere komplexe Verschaltungen ermöglichen das Entstehen von Konvergenzen zwischen Afferenzen der Haut und der Viszera. Das heißt, afferente Erregungen aus einem inneren Organ, z.B. bei Mangeldurchblutung des Herzens, können vom Patienten falsch lokalisiert und somit in der Körperoberfläche wahrgenommen werden. Dieses Phänomen, bei dem jedem Organ ein bestimmtes Hautareal zugeordnet ist, wird als Head'sche Zone bezeichnet. Die Axone der Hinterstrangbahn enden ipsilateral in den Hinterstrangkernen (Nuclei cuneatus et gracilis) der Medulla oblongata. Hier bilden sie die erste synaptische Umschaltung auf große Neurone, deren Axone wiederum als mediale Schleifenbahn (Tractus lemniscus medialis) die Mittellinie des Hirnstammes kreuzen und zum kontralateralen Thalamus ziehen. Hierbei ist die synaptische Übertragung der sensorischen Informationen in den Hinterstrangkernen durch mehrere Eigenschaften charakterisiert, welche auch für alle nachfolgenden Umschaltungen zu treffen. Zum einen wird die Rezeptorspezifität (nur Afferenzen derselben Rezeptorart konvergieren auf ein Neuron) und zum anderen auch die somatotopische Ordnung der Hinterstrangbahn beibehalten. Es wird die hohe Empfindlichkeit von synaptischen Verbindungen ausgenutzt einschließlich prä- und postsynaptischer Hemmungen. Schlussendlich unterliegt alles einer deszendierenden hemmenden Kontrolle, welche vor allem vom Kortex ausgeht.

2.1.5. Verarbeitung somatoviszeraler Informationen im Thalamus und Kortex

Die entwicklungsgeschichtlich jungen Anteile des somatosensorischen Systems im Thalamus und im Kortex bedingen die hohe Leistungsfähigkeit unseres Tastsinns. Anatomisch-funktionell betrachtet, besteht der Thalamus aus mehreren funktionell abgrenzbaren Kerngruppen, die mit dem Kortex in Verbindung stehen. Es existieren Schalt- und Verarbeitungskerne für die Sinnesorgane Haut, Auge und Ohr; Kerne mit überwiegend motorischen Funktionen; Kerne mit Assoziationsfunktionen und unspezifische Kerne ohne definierte Kortexzuordnungen. Dabei erhält der Ventrobasalkern, speziell der Nucleus ventralis posterolateralis, seine erregenden Zuflüsse über den Tractus lemniscus medialis aus den kontralateralen Hinterstrangkernen der Medulla oblongata. In diesem Kern erfolgt die zweite synaptische Umschaltung der somatoviszeralen sensorischen Informationen, um sie dann an die somatosensorischen Kortexareale SI auf dem Gyrus postcentralis und SII in der Oberwand des Sulcus lateralis, welcher den Parietal- vom Temporallappen trennt, zu projizieren. Diese Kortizes sind wie alle sensorischen Kortizes durch eine ausgeprägte Lamina granularis interna (Lamina V) charakterisiert. Die zentrale Recheneinheit im somatosensorischen Kortex ist die sogenannte Kolumne. Dies ist ein Modul, das sich als annähernd rechteckige, etwa 200 bis 800µm breite vertikale Säule durch alle sechs Kortexschichten erstreckt [Mountcastle 1997]. Kolumnen sind somatotopisch angeordnet, denn alle Neurone einer Kolumne erhalten ihren Input vom gleichen Hautareal und vom gleichen Rezeptortyp.

2.1.5.1. Der somatosensorische Kortex SI

Das Kortexareal SI wird auch als primärer somatosensorischer Kortex bezeichnet und nach BRODMANN in 4 zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale unterteilt. Dabei handelt es sich von ventrokaudal um Area 3a, 3b, 1 und 2 [vergleiche Kaas et al. 1979 und Abb. 3]. Die meisten thalamokortikalen Bahnen ziehen durch die innere Kapsel zu den Areae 3a und 3b, welche wiederum massive Projektionen in die Areae 1 und 2 senden. Alle vier Rindengebiete besitzen eine eigene somatotope Gliederung, in der jeweils die gesamte Oberfläche der kontralateralen Körperseite in Form eines Homunculus repräsentiert wird. Die in SI liegenden Zellen sind spontan aktiv und können durch Reize aktiviert aber auch gehemmt werden. Dabei spiegeln die Aktivitätsfrequenzen der Zellen sowie die Größe der aktiven

Zellpopulation die Stärke des Reizes wieder. Ebenso hat jede Area spezifische Aufgaben: in 3a werden propriozeptive Informationen verarbeitet, in 3b werden die Informationen der langsam und schnell adaptierenden Hautrezeptoren repräsentiert, in Area 1 nur die der schnell adaptierenden und in Area 2 wird die Integration der propriozeptiven Informationen mit den taktilen Informationen aus Area 3b und 1 vollzogen. SI wird auf Grund seiner plastischen Fähigkeiten sowie seiner Eigenschaft neuronale Verknüpfungen bei langdauernden Änderungen des afferenten Zustroms verändern zu können, für die bewusste Wahrnehmung somatosensorischer Reize als eine absolut notwendige Voraussetzung angesehen. Von SI ziehen nach der Verarbeitung der afferenten Zuflüsse zahlreiche efferente Neurone zu anderen Teilen des Nervensystems, um diese mit den verarbeiteten Informationen zu versorgen. Von Bedeutung sind hier vor allem Verbindungen zum motorischen Kortex zur Ermöglichung der Rückkopplungskontrolle von Bewegungen, zum parietalen Assoziationskortex zur Integration von taktilen Informationen in visuelle, zum kontralateralen SI- und SII-Kortex zur Integration bilateraler Tastinformationen und zu vorgeschalteten Verarbeitungsstationen zur efferenten Steuerung des afferenten sensorischen Informationsflusses.

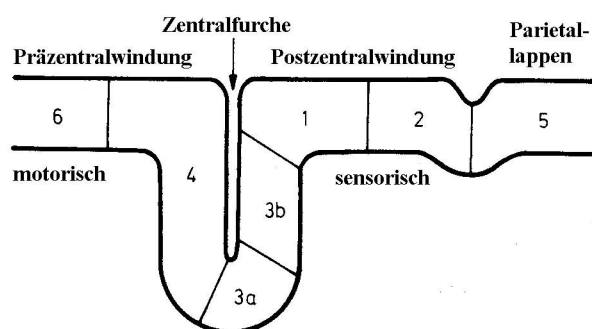


Abb. 3: Schematische Darstellungen der Gliederung des sensomotorischen Kortex anhand eines Sagittalschnittes durch die sensomotorische Zentralregion. Beachte: die Pyramidenzellen sind immer senkrecht zur Kortexoberfläche ausgerichtet. (verändert entnommen aus [Kornhuber 1972]).

2.1.5.2. Der somatosensorische Kortex SII

Ventrokaudal vom primären somatosensorischen Kortex SI liegt der sehr viel kleinere supplementäre somatosensorische Kortex SII. In SII ist die Körperoberfläche im Gegensatz zu SI bilateral somatotopisch abgebildet. Da hier konvergente Informationen von SI enden, wird vermutet, dass SII an der sensorischen und motorischen Koordination der beiden Körperhälften mitbeteiligt ist. SII sendet nach der Verarbeitung der afferenten Fasern Efferenzen zu limbischen Strukturen wie der Amygdala und dem Hippocampus. Die Amygdala spielt wahrscheinlich bei der emotionalen Bewertung der mechanorezeptiven

Informationen eine Rolle, während der Hippocampus für das taktile Lernen und Gedächtnis wichtig zu sein scheint.

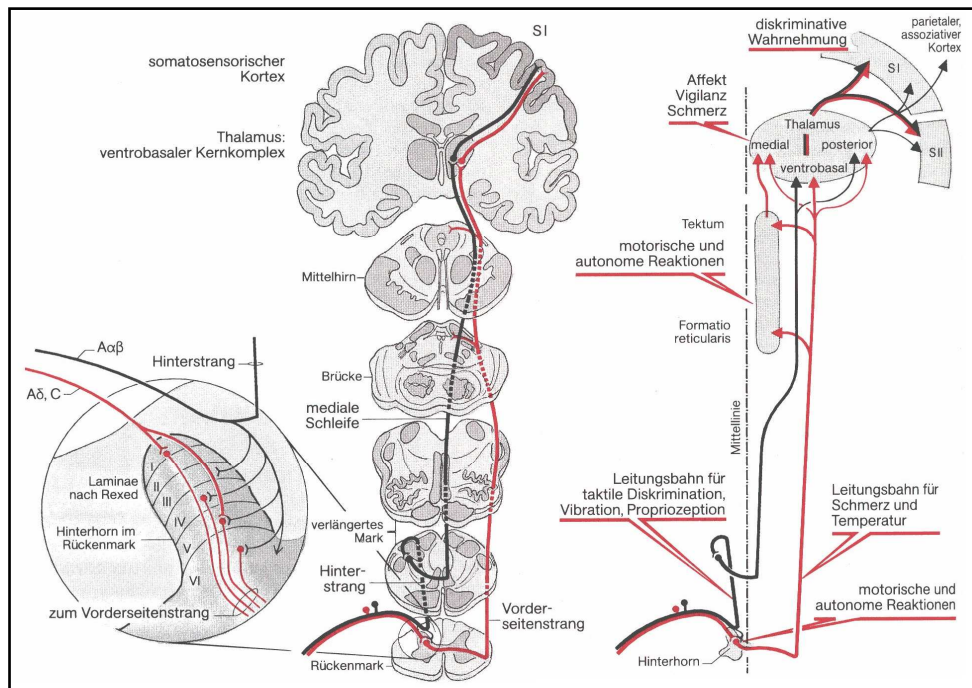


Abb. 2: Übersicht über das somatoviszzerale sensorische System. (entnommen aus [Klinke und Silbernagl 1994])

2.2. Biomagnetische Felder

Biomagnetische Felder sind im Vergleich zu anderen natürlichen und unnatürlichen Magnetfeldern extrem klein. Die größten biomagnetischen Felder werden von der Herz- und Skelettmuskulatur und die schwächsten durch evozierte Potenziale des Kortex generiert [Oppelt et al. 1992]. So liegen biomagnetische Signale des Gehirnes etwa in einer Größenordnung von Pico- bis Femtotesla ($1\text{pT} = 10^{-12}\text{T}$, $1\text{fT} = 10^{-15}\text{T}$). Diese Größenverhältnisse sind in Tab. 1 dargestellt. Aus diesem Grunde ist es von hoher Bedeutung, dass bei Messungen von biomagnetischen Feldern Einflüsse äußerer Störungen möglichst vollständig vermieden werden.

Bezüglich der neurophysiologischen Grundlagen und den daraus resultierenden Überlegungen zur Durchführung biomagnetischer Messungen siehe Kap. 4.

magnetische Flussdichte (fT)	Quelle
10^{10}	ständiges Erdmagnetfeld
10^9	
10^8	Rauschen durch zivilisatorische Geräte
10^7	
10^6	magnetische Fremdstoffe in der Lunge
10^5	abdominale Stromflüsse
10^4	Magnetkardiographie (MKG), Magnetokulographie
10^3	Magnetenzephalographie (MEG)
10^2	Evozierte kortikal Aktivität
10	SQUID-Rauschen
1	evozierte Hirnstammaktivität

Tab. 1: Darstellung der Größenverhältnisse magnetischer Signale. Angaben in Femtotesla.

2.3. Evozierte Potenziale

Als evozierte Potenziale (lat. evocare = herbei-, hervorrufen) werden alle elektrokortikalen Potenziale bezeichnet, die vor, während und/oder nach einem sensorischen, motorischen, visuellen, akustischen oder psychischen Ereignis im Elektroenzephalogramm messbar sind. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um die langsame synaptische Aktivität der Pyramidenzellen und ihrer langen Dendriten und nicht um die Aktionspotenziale der Neuronen. Nichts desto trotz kann mit dieser Methode die Leitfähigkeit und die Funktionstüchtigkeit von Nervenbahnen gezielt getestet werden. Die hierbei abgeleiteten, für das jeweilige evozierte Potenzial charakteristischen Latenzen, und unter Vorbehalt auch Amplituden, werden in den verschiedenen Umschaltstellen der Nervenbahnen generiert und erlauben somit eine Lokalisationsbestimmung etwaiger Dysfunktionen. Da die zu messenden Signale mit einer Größe von 1 bis $15\mu\text{V}$ weit unter den Amplituden des Spontan-EEGs liegen, von denen sie als „Rauschen“ komplett überdeckt werden, müssen sie mit Hilfe einer Summations- und Mittelungstechnik aus vielen wiederholten Reizserien sichtbar gemacht werden [Schmidt et al. 2000]. Im Folgenden sollen die somatisch evozierten Potenziale näher betrachtet werden, da sie für die vorliegende Arbeit von grundlegender Bedeutung sind.

2.3.1. Somatisch evozierte Potenziale (SEP)

SEPs (auch somatosensibel evozierte Potenziale (SSEP) genannt) ermöglichen die Funktionsbeurteilung von peripheren sensiblen Nerven sowie zentraler somatosensibler Leitungsbahnen. Hierfür werden z.B. mit Hilfe einer Stimulationselektrode in der Nähe eines sensiblen Nerven wiederholt elektrische Reize appliziert oder auch taktile Reizungen mittels Luftdruck durchgeführt. Dann werden Messelektroden entlang des Nervenverlaufes und über den den Reiz verarbeitenden Regionen (z.B. Hirnstamm, Kortexareale SI und SII) angebracht, um so über deren elektrische Reaktionen sowie die Laufzeit des Signals Informationen zu gewinnen und eine entsprechende Etagediagnostik vollziehen zu können. Dabei muss für eine spätere Auswertung immer die Reizintensität mit beachtet werden, denn wird sie erhöht, kommt es zu einer deutlichen Amplitudenzunahme und einer etwas weniger ausgeprägten Latenzverkürzung [Vogel 1985]. So fand man die kürzesten Latenzen bei einer Reizintensität, die dem 2 bis 2,5fachen der sensiblen Schwelle entsprechen [Small et al. 1980]. Auf Grund dessen werden gemischte Nerven mit einer Stromstärke gereizt, bei der es zu einer deutlichen Kontraktion des jeweiligen Kennmuskels kommt. Dabei werden die als erstes entstehenden Potenzialschwankungen als primär evozierte Potenziale bezeichnet und die anschließenden, deutlich längeren Antworten als sekundär evozierte Potenziale. Erstere sind nur in einem streng umschriebenen Kortexareal, nämlich dem kortikalen Projektionsfeld des gereizten peripheren Nerven zu finden. Letztere können im Gegensatz dazu in einem ausgedehnten Kortexgebiet um das primäre Projektionsareal herum nachgewiesen werden [Schmidt et al. 2000]. Empfehlungen von Desmedt und Donchin folgend, werden hierbei Potenziale mit „N“ für Negativität und fortlaufender Zahl bezeichnet, wenn ihre Amplitude nach oben zeigt und mit „P“ für Positivität und fortlaufender Zahl, wenn ihre Amplitude nach unten zeigt [Desmedt 1984; Donchin et al. 1977 und Stöhr et al. 1989]. Um eine internationale Standardisierung bezüglich der Reiz- und Ableitorte, möglicher Einflussfaktoren sowie deren Interpretation zu erreichen, wurden seitens der International Federation of Clinical Neurophysiologists (IFCN) 1994 Empfehlungen für Messungen somatosensorisch evozierter Potenziale innerhalb der ersten 40ms nach Reizapplikation, so genannter short-latency somatosensory evoked potentials, verfasst, an welchen sich auch diese Arbeit orientierte [vergleiche dazu Nuwer et al. 1994 und Mauguière et al. 1999]. Diese Potenziale sind durch einen umschriebenen kortikalen Entstehungsort sowie durch geringe Beeinflussbarkeit, z.B. durch Anästhesie, gekennzeichnet [vgl. Allison et al. 1989 und 1991a]. Typische Reizorte sind der N. tibialis posterior am Innenknöchel sowie der N. medianus am Arm. Mit der letzten

Methode beschäftigt sich die vorliegende Arbeit. Abb. 12 und 14 zeigen exemplarisch gemittelte somatosensorisch evozierte Felder nach elektrischer Stimulation des N. medianus proximal des Handgelenkes.

Durch das Eintreffen der peripheren Medianuserregung über den ipsilateralen Nucleus ventralis posterolateralis des Thalamus in den sensorischen Kortex kommt es wie beschrieben im primären somatosensiblen Kortex zur Ausbildung der kortikalen Primärantwort, bestehend aus N20 (N1) und P22 (P1) [Towe 1966]. Dabei stellt die N20 einen steil ansteigenden Gipfel mit einer Latenz von 18-20ms dar aus welchem die P22 hervorgeht [Chiappa 1990, Jörg und Hielscher 1997].

2.3.2. Die Generierung der frühen SEP

Die Untersuchung somatisch evozierter Potenziale bezüglich ihrer Latenzen, Amplituden, Lokalisationen und Ursprungsorte war und ist Bestandteil vieler Studien. So konnten z.B. Desmedt und Cheron evozierte Potenziale aufzeigen und feststellen, dass die N18, generiert von Quellen unterhalb des Kortex, als Komponente früher SEP auf der ipsilateralen Seite der Reizapplikation entsteht und dass das N20 Potenzial die früheste kortikale Antwort, generiert im kontralateralen parietalen Kortex, darstellt [Desmedt und Cheron 1981]. Zudem verzeichneten sie perirolandische Aktivität, die von verschiedenen Generatoren auszugehen und eher mit einer thalamokortikalen als mit einer kortikokortikalen Verbindung zwischen Area 2 und 5 assoziiert zu sein schien. Diese Annahmen bestätigten sich in einer späteren Studie, welche bei Patienten mit Hemiplegien und verschiedenen thalamischen und suprathalamischen Gefäßläsionen auf der betroffenen Gehirnhälfte ein Ausbleiben der parietalen N20 und der prärolandischen P22 verzeichnete, während die nun bilateral in der Medulla oblongata nachgewiesene N18 unbeeinflusst blieb. Die Autoren sahen dies als weiteren Beweis dafür, dass N20 die früheste kortikale Antwort der kontralateralen, postzentral empfangenden Hirnareale darstellt [Mauguire et al. 1983]. Kurze Zeit später publizierten Desmedt et al. Ergebnisse, welche vermuten ließen, dass N20 durch einen tangential orientierten Dipol in der parietalen Area 3b und P22 durch einen radialen Dipol in der motorischen Area 4 reflektiert würden [Desmedt et al. 1987]. Diese Annahmen modifizierten Desmedt und Tomberg später, indem sie die P22 durch einen radial orientierten Dipol in Area 1 charakterisierten [Desmedt und Tomberg 1989]. Im Vergleich dazu hatten Allison et al. schon 1980 einen radial orientierten Dipol in Area 1 postuliert. Diese Ergebnisse insgesamt

bestätigen konnte eine Studie von Allison et al., welche zeigte, dass SEPs über dem somatosensorischen Kortex von zwei benachbarten Regionen generiert werden. Einem tangential orientierten Generator in Area 3b, welcher die N20 in der dorsalen Sulcus centralis-Wand erzeugt und einem radial orientierten Dipol in Area 1, welcher P22 auf dem postzentralen Gyrus generiert [Allison et al. 1980 und 1991b]. In einer weiteren Studie zur Generierung früher SEP-Komponenten konnte mittels Dipolquellenanalysen ein Beitrag des Motorkortex zur P22 nicht ausgeschlossen werden, die Ergebnisse sprachen jedoch ebenfalls mehr für einen radial orientierten Dipol in Area 1 und einen tangential orientierten Dipol in Area 3b [Buchner und Scherg 1991]. Bisher wurden simultane EEG- und MEG-Messungen genutzt, um zwischen beiden Dipolen unterscheiden zu können, da die MEG im Gegensatz zur EEG zu unempfindlich gegenüber radial orientierten Quellen ist [vgl. Wood et al. 1985]. In dieser Arbeit soll nun erstmal die Darstellung eines radial orientierten Dipols mittels magnetenzephalographischen Messungen durchgeführt werden. Typischerweise ist die P22 dabei in der MEG 10mal kleiner als in der EEG [vgl. Haueisen et al. 2007]. Da in der vorliegenden Arbeit jedoch kein EEG registriert wurde, konnte dieses Merkmal nicht als Hilfsmittel verwendet werden.

2.4. Methoden zur Messung der Gehirnaktivität

2.4.1. Nicht-invasive Methoden

2.4.1.1. Magnetenzephalographie (MEG)

Die MEG (griech. Encephalon = Gehirn, gráphein = schreiben) ist ein nicht-invasives und kontaktfreies Verfahren zur Messung der magnetischen Aktivität des Gehirns mit guter räumlicher (2-3mm Abweichung) und sehr hoher zeitlicher Auflösung (<1ms) [Hämäläinen et al. 1993]. Somit können Daten erfasst werden, welche die momentane Gesamtaktivität des Gehirns ohne zeitliche Verzögerung wiedergeben. Dabei stellt das MEG vorrangig die innerhalb der Einfaltungen des Kortex erzeugten Aktivitäten dar, welche dann als tangentielle Dipolquellen sichtbar werden. Die Magnetfelder werden durch Lokalisationsspulen, welche auf der Kopfhaut angebracht werden, erfasst und mittels supraleitenden Quantuminterferenzdetektoren (Superconducting Quantum Interference Device, SQUID) gemessen [Hämäläinen et al. 1993]. Diese werden in einem mit flüssigem Helium gefüllten

Behälter, dem Kryostat, auf -269°C gekühlt. Auf Grund der geringen Größe biomagnetischer Felder (vgl. dazu auch Kap. 2.2.) ist es von hoher Bedeutung, dass bei diesen Messungen Einflüsse äußerer Störungen möglichst vollständig vermieden werden. Deshalb müssen MEG-Geräte zum einen über sehr sensible Messtechnik verfügen und zum anderen in elektromagnetisch abschirmenden Kabinen montiert werden. Um dabei den Einfluss möglichst vieler Störquellen zu vermindern, stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: die Messkammer kann mit magnetischen Schildern mit einer bis zu 10000fachen Störungsunterdrückung passiv abgeschirmt werden und es können spezielle Antennen (Gradiometer) verwendet werden, die eine aktive Unterdrückung der Störgrößen um ebenfalls den Faktor 100 bis 1000 ermöglichen [Mager 1976 und Nowak et al. 1991]. In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl eine passive Abschirmung der Kammer als auch spezielle Antennen zur Minimierung von Störgrößen verwendet. So ausgestattet können diese Kammern den Einfluss von niederfrequenten Störfeldern, wie sie z.B. von Fahrstühlen und Mobiltelefonen erzeugt werden, enorm verringern. Auch Störungen durch die elektromagnetische Strahlung des Erdmagnetfeldes, welches etwa 100 Millionen Mal stärker ist als biomagnetische Felder, können so minimiert werden. Der große Nachteil dieser Methode besteht jedoch in der Nichteindeutigkeit des inversen Problems: eine bekannte Feldquelle erzeugt ein eindeutig definiertes Magnetfeld. Jedoch die umgekehrte Frage, welche Feldquelle ein bekanntes Magnetfeld erzeugt, hat eine unbegrenzte Anzahl von Lösungen und wird nur durch die Einführung physiologisch sinnvoller Einschränkungen mathematisch handhabbar (z.B. Ausschluss der Ventrikelräume als mögliche Lokalisationen, Festlegung der Dipolrichtung und seiner maximalen Stärke) [Balish und Muratore 1990 und Möller 2005]. Hier liegen die Vorteile der metabolisch-funktionellen Methoden.

2.4.1.2. funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die fMRT (griech. tomós = Schnitt, gráphein = schreiben) ist ein bildgebendes Verfahren mit hoher räumlicher (ca. 3mm) aber nur mittlerer zeitlicher Auflösung (7-12sec) zur Darstellung aktivierter Strukturen im Inneren des Körpers, vor allem im Gehirn. Grundlage hierfür bildet ein bei Aktivierung gesteigerter Stoffwechselumsatz. Kommt es im Gehirn zur Aktivierung eines Kortexareals so wird der Stoffwechsel gesteigert, was sich in einer überproportionalen Erhöhung des Blutflusses äußert. Dadurch erhöht sich die relative Konzentration von oxygeniertem (diamagnetischem) zu desoxygeniertem (paramagnetischem) Hämoglobin, was

zu einer Veränderung der Querrelaxationszeit und damit zu einer Signaländerung führt. Man macht sich also die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut zu nutze, um eine Aktivität zu lokalisieren. Deshalb wird dieser Effekt BOLD-Effekt (Blood Oxygenation Level Dependant) genannt [Ogawa 1990, Ogawa et al. 1992 und Siedentopf 2001]. Hierbei ist allerdings von Nachteil, dass sich durch die Beobachtung des indirekten Faktors „Durchblutung“ Fehlerquellen auf tun.

Die Untersuchungsphasen bestehen aus einem **Prescan** (ein kurzer und nur gering aufgelöster Scan zur Kontrolle der korrekten Patienten-/Probandenlagerung), dem **3D-MRT-Scan** (ein räumlich hoch aufgelöster Scan zur detailgetreuen anatomischen Darstellung des zu untersuchenden Bereiches) und dem **fMRT-Scan** (ein schneller und räumlich gering aufgelöster Scan zur Registrierung der stoffwechselbedingten Unterschiede im untersuchten Gewebe). Bei Untersuchungen des Gehirns muss der Patient/Proband im dritten Teilscan einen sich wiederholenden Reiz ausgesetzt werden. Dies kann z.B. wie in der vorliegenden Studie eine elektrische Stimulation des N. medianus sein. Mit Hilfe von statistischen Verfahren können dann die Daten der Reizphase mit den Daten der Ruhephase verglichen und der errechnete Unterschied graphisch in Form von farblichen Markierungen im anatomischen Scan dargestellt werden [Backfrieder 1996].

2.4.1.3. Elektroenzephalographie (EEG)

Die humane Elektroenzephalographie wurde 1924 von Hans Berger an der Universität Jena entwickelt und stellt ein Verfahren zur Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns durch Aufzeichnung der Spannungsänderungen an der Kopfoberfläche dar. Grundlage dafür sind die Ionenverteilungen und –bewegungen in und um die Nervenzellen, ausgelöst durch exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potenziale [Rose und Ducla-Soares 1990]. Durch den strukturellen Aufbau des Neokortexes addieren sich die von einzelnen Neuronen verursachten extrazellulären Ionenströme auf und lassen sich an der Außenfläche des Kopfes als Potenzialdifferenzen messen. Dabei werden prinzipiell alle Dipole erfasst, wobei radiale besser registriert werden können als tangential. Das EEG stellt also vorrangig die Aktivität an der Kortexoberfläche dar. Dafür werden Elektroden nach dem 10-20-System auf die Kopfhaut aufgeklebt. Die gemessenen Signale liegen in der Größenordnung von 5 bis 150µV [Zschocke 2002]. Das räumliche Auflösungsvermögen entspricht in etwa dem der MEG.

2.4.2. Invasive Methoden

Unter invasiven Methoden zur Messung der Gehirnaktivität fasst man Verfahren zusammen bei denen zunächst eine radioaktive Substanz verabreicht und dann deren Zerfallsrate (Positronen-Emissions-Tomographie, PET) bzw. ihr Verteilungsmuster im Körper (Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie, SPECT) registriert wird. Da diese Untersuchungsverfahren in der vorliegenden Arbeit keine Rolle spielten, seien sie hier nur am Rande erwähnt.

2.5. SQUID-Technik

SQUID ist die Abkürzung für Superconducting Quantum Interference Device und stellt einen extrem empfindlichen Sensor für die Messung extrem kleiner magnetischer Felder dar [Romani et al. 1982]. Der Sensor besteht aus einem supraleitenden Ring, der an einer Stelle (rf-SQUID, von Wechselstrom durchflossen) bzw. an zwei Stellen (dc-SQUID, von Gleichstrom durchflossen) durch ein normal leitendes oder elektrisch isoliertes Material unterbrochen wird. Diese Unterbrechungen müssen jedoch so dünn sein, dass die supraleitenden Elektronenpaare (so genannte Cooper-Paare) noch durch diese Spalten hindurchtunneln können. Ein solcher Tunnelkontakt wird als Josephson-Kontakt bezeichnet. Somit basiert die Funktionsweise von SQUIDs auf dem Effekt der Flussquantisierung in supraleitenden Ringen und dem Josephson-Effekt [Nowak et al. 1999 und Lewerenz 2006]. Das in der vorliegenden Arbeit verwendete SQUID-Gradiometer des Philips-MEGs besteht aus supraleitenden Antennenspulen (bestehend aus zwei gegensinnig gewickelte Spulen, einer Aufnahme- und einer Referenzspule), einer supraleitenden Einkoppelspule, dem SQUID-Sensor und der Steuerelektronik (Abb. 4). Um die für die SQUIDs charakteristische Supraleitung ermöglichen zu können, werden so genannte Kryostate genutzt, in denen das Gradiometer in flüssigem Helium eingebettet ist und dadurch die benötigte niedrige Temperatur von -269°C gehalten wird. Entscheidende Kriterien hierbei sind eine gute Isolation und damit eine geringe Abdampftrate des Kühlmittels sowie ein möglichst geringer Abstand zwischen Einkoppelspule und Kryostatboden, um die Entfernung zur Signalquelle so gering wie möglich zu halten [Liehr 2003]. Durchdringt ein magnetisches Feld (das zu messende biomagnetische Feld) die Antennenspule, beginnt in der Spule ein Abschirmstrom zu fließen. Eine zweite supraleitende Spule (Einkoppelspule) transformiert diesen elektrischen

Strom in einen magnetischen Fluss. Da diese Spule dicht vor dem SQUID-Sensor liegt, wird dieses Feld in den SQUID-Sensor eingekoppelt und von diesem detektiert [Costa Ribeiro et al. 1998 und Anninos et al. 1986].

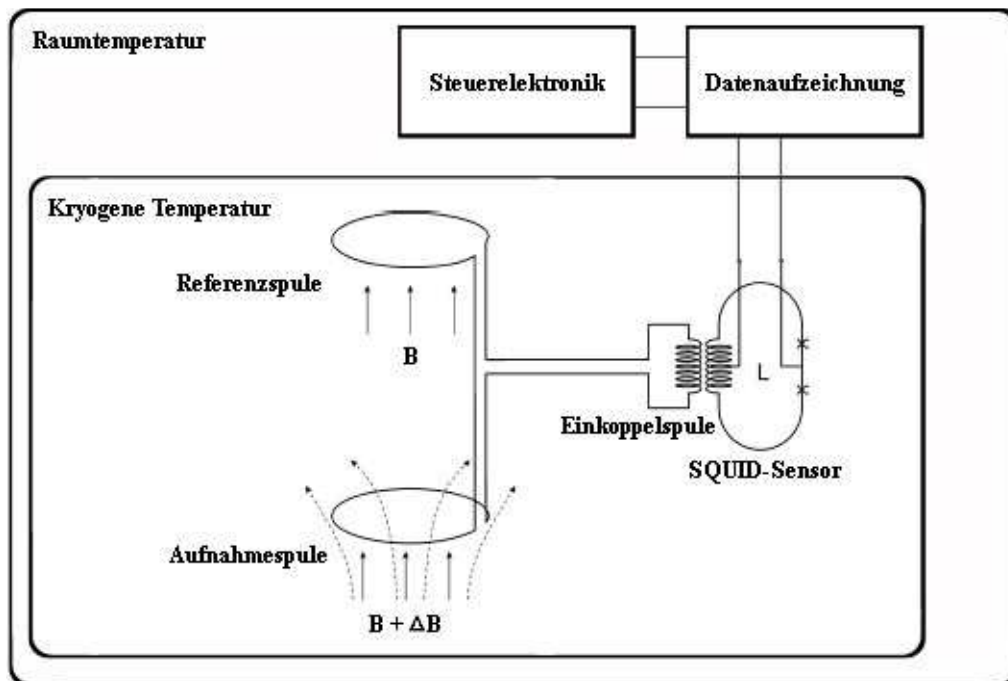


Abb. 4: Schematischer Aufbau einer Magnetfeldsensoreinheit. (verändert entnommen aus [Andrä und Nowak 1998]).

3. METHODEN UND MATERIALIEN

3.1. Auswahl der Probanden

In die Studie wurden 11 freiwillige Probanden (5 weiblich, 6 männlich) im Alter zwischen 23 und 41 Jahren aufgenommen (Mittelwert (\bar{x}): 27,45 Jahre, Standardabweichung (σ): 5,24 Jahre). Zum Zeitpunkt der Messungen bestanden bei keinem der Probanden neurologische Defizite oder Erkrankungen. Alle Probanden wurden im Voraus ausführlich über den Untersuchungsablauf aufgeklärt und erteilten ihre schriftliche Einverständniserklärung. Die Studie wurde seitens der Ethikkommission genehmigt.

3.2. Untersuchungssituationen

Die vorliegende Studie bestand aus drei von einander unabhängigen Messungen. Zunächst wurde von jedem Probanden ein fMRT mit anatomischen MRT-Sequenzen angefertigt, um dessen Aktivitätsmuster später mit den Lokalisationsergebnissen des Philips-MEGs und des ARGOS 200 Vektor-MKGs zu vergleichen. Die Probanden wurden dazu angehalten bei allen drei Messungen so ruhig wie möglich liegen zu bleiben, um die durch Bewegung verursachten Ungenauigkeiten so gering wie möglich zu halten.

3.2.1. Philips-MEG

3.2.1.1. Technische Daten

Für die Registrierung der zu analysierenden Magnetfelder wurde in einer Abschirmkammer (AK3b, Vakuumschmelze Hanau; Abschirmfaktor 250 bei 1Hz, 2500 bei 10Hz) ein 2x31-kanaliger Doppeldewar-Kryostat (Philips Medical Systems, Hamburg, Deutschland) verwendet. Bei diesem Kryostaten handelt es sich um ein Gradiometer 1. Ordnung mit planar sowie hexagonal angeordnetem Antennensystem (vergleiche Abb. 5). Die Antennen befinden sich in einem mit flüssigem Helium gekühlten Dewar, welcher zur besseren Anpassung an die Schädelform konkav geformt ist. Diese Fläche verfügt über ein Field of View von 140mm.

Der Abstand zwischen den einzelnen Antennen beträgt 25mm, der Durchmesser der Pick-up-Spule 20mm und die Basislänge 70mm [Dössel et al. 1993].

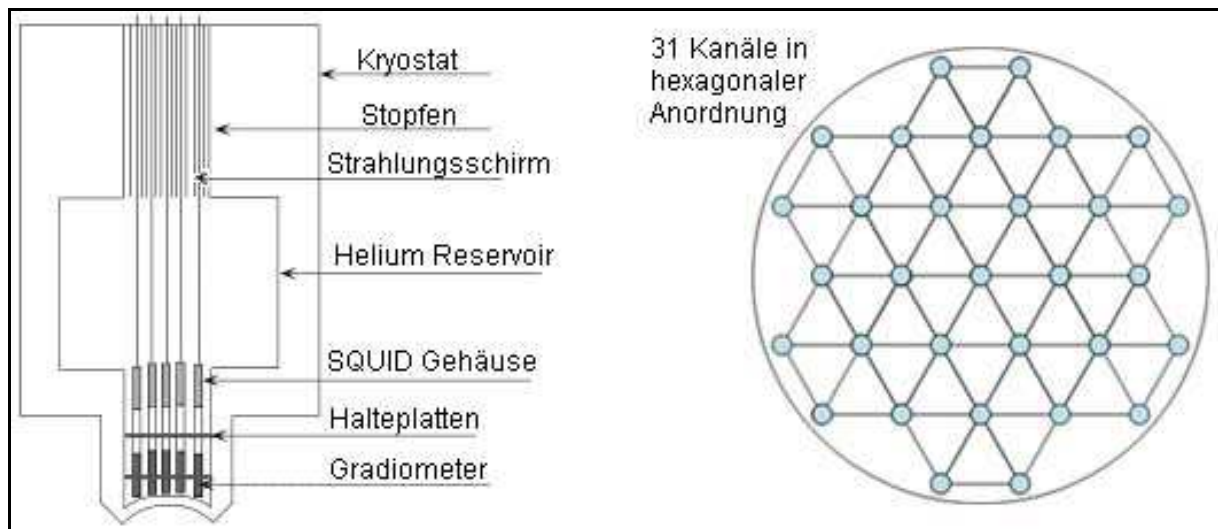
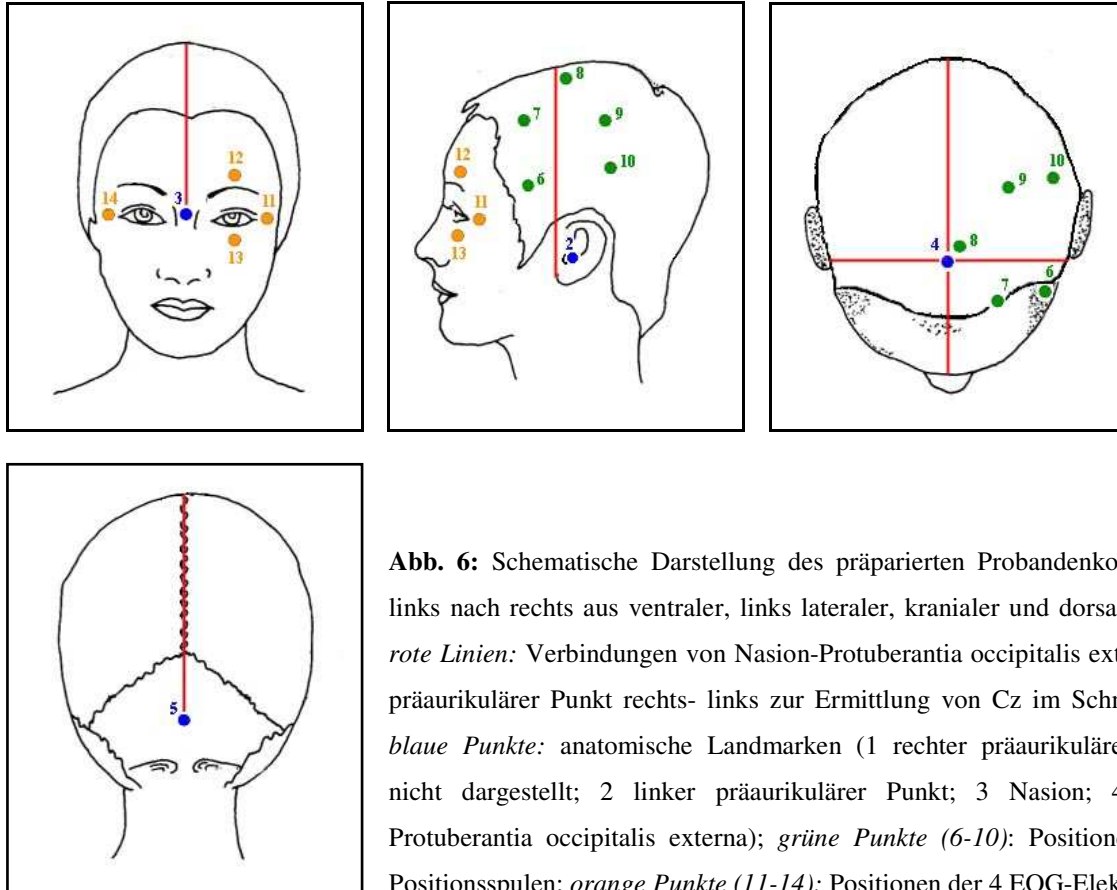


Abb. 5: Schematischer Aufbau eines Philips-MEGs. Links im Längsschnitt, rechts im Querschnitt die planare sowie hexagonale Anordnung der Antennen.

3.2.1.2. Untersuchungsablauf

Die Messung wurde im Biomagnetischen Zentrum des Universitätsklinikums Jena in einer magnetisch abgeschirmten Kammer durchgeführt. Die Probanden mussten ihre Alltagskleidung vollständig gegen magnetisch inerte Kleidung eintauschen und sämtliche metallische Gegenstände ablegen. Eine schematische Darstellung des nachfolgenden Ablaufes erfolgt in Abb. 6. Zunächst wurde Cz ausgemessen. Um durch Augenbewegungen verursachte Artefakte später bei der Auswertung von den gewünschten Messergebnissen unterscheiden zu können, wurden den Probanden drei Elektrookulographie (EOG)-Elektroden um das linke Auge (kranial, temporal, kaudal) sowie eine um das rechte (temporal) geklebt. Zur Erkennung von Artefakten durch Herzaktivität wurde zusätzlich eine Echokardiographie (EKG) mit Hilfe zweier Elektroden auf Thoraxvorder- und -hinterwand registriert. Anschließend wurden fünf Positionsspulen mit Elektrodenpaste auf den linken Parietalschädel geklebt und fixiert. Daraufhin wurden die vier anatomischen (rechter und linker präaurikulärer Punkt, Nasion, Cz) und die fünf funktionellen Landmarken unter zur Hilfenahme eines 3D-Digitizers (Polhemus Inc.USA) aufgezeichnet. Dafür mussten die Probanden auf einem Hocker sitzend ihr Kinn in einen Fixationsrahmen ähnlich einer augenärztlichen Untersuchung einlegen und waren angehalten sich nicht zu bewegen. Dabei nahm ein Signalempfänger an der jeweiligen

Position Signale eines unter dem Kinn des Probanden lokalisierten Senders auf. Das Digitalisierungssystem ist bezüglich des umgebenden Erdfeldes geeicht und ermöglicht daher vergleichbare Messwiederholungen. Diese Koordinatenbestimmungen ermöglichten später eine Transformation der MEG-Daten ins MRT-Bild.



Dann wurden die Probanden in die Messkammer geleitet und durch ein Vakuumkissen gestützt auf einer Liege auf die rechte Seite gelagert. Nachdem die Probanden an die Messeinrichtung angeschlossen und geerdet waren, wurde der Kryostat so nah wie möglich, jedoch ohne Kontakt aufzunehmen, über dem Messgebiet am linken Parietalschädel positioniert, so dass die nach innen konvex geformte Dewaroberfläche über dem linken primären somatosensorischen Kortex zum Stehen kam. Der Abstand sollte möglichst nur wenige Millimeter betragen. Danach wurden von jedem Probanden mittels der angebrachten Oberflächenelektroden proximal des rechten Handgelenkes die sensorische sowie die motorische Schwelle des N. medianus bestimmt und beide Werte addiert, um so die zu applizierende Reizstärke zu erhalten [vergleiche Jung et al. 2003]. Anschließend wurde die Abschirmkammer verschlossen und die Untersuchung begann. Zur optimalen Positionierung des Kryostaten wurden Probemessungen vorgenommen, um anhand der gemessenen

Feldstruktur eine gegebenenfalls notwendige Positionsveränderung des Kryostaten erkennen und vornehmen zu können. Nach Erreichen der optimalen dipolaren Feldstruktur unter dem Sensorareal begann die eigentliche Messung, wobei zu jedem Zeitpunkt eine Verbindung zwischen dem Probanden und der Versuchsleiterin über Lautsprecher bestand.

Die verwendete Abtastrate betrug 2kHz.

3.2.1.3. Stimulationsparadigma

Es erfolgte mit Hilfe von Elektroden eine transkutane Stimulation des rechten N. medianus etwa 3 bis 6cm proximal des Handgelenkes. Die gemessenen sensorischen Schwellen betrugen im Mittel 2,19mA (σ : 0,75mA) und die motorischen 4,64mA (σ : 1,11mA). Durch Addition beider Schwellen ergab sich die zu applizierte Reizstärke von im Mittel 6,83mA (σ : 0,84mA). Aufgezeichnet wurden 512 Reizapplikationen, wobei die verwendeten Gleichstrompulse von 200 μ sec Dauer waren und das Interstimulationsintervall (Stimulus onset asynchrony (SoA)) pseudorandomisiert zwischen 0,7 und 1,4sec betrug. Die Messdaten wurden digital abgespeichert zur Weiterbearbeitung mit dem Softwareprogramm CURRY®.

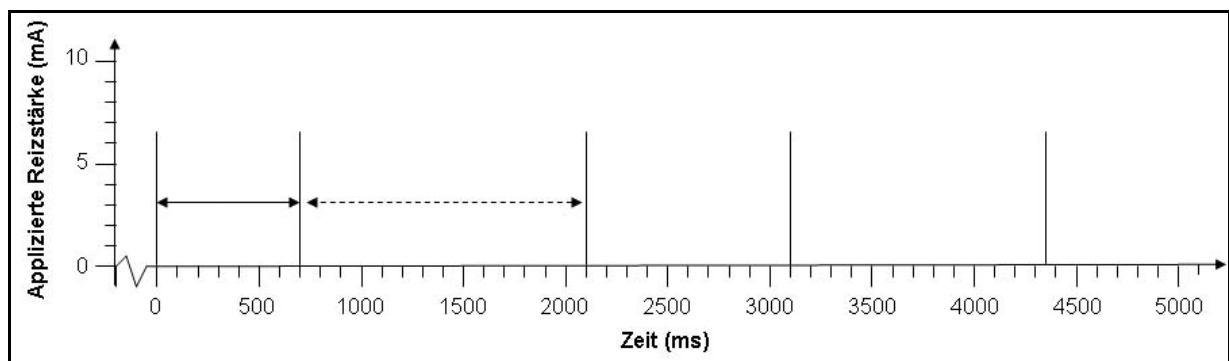


Abb. 7: Darstellung der durchschnittlich applizierten Reizstärke im Philips-MEG (6,83mA) über die Zeit. Ein Peak entspricht einer Reizapplikation (200 μ sec Dauer). Der durchgezogene Pfeil entspricht mit 0,7sec der untersten Grenze des pseudorandomisiert applizierten Interstimulusintervalls und der gestrichelte Pfeil der oberen Grenze von 1,4sec. Nachfolgende Reizapplikation schematisch innerhalb dieser SoA.

3.2.2. ARGOS 200 Vektor-MKG

3.2.2.1. Technische Daten

Das ARGOS 200 Vektor-MKG ist ein System, das speziell für die Magnetkardiographie sowie die Magnetneurographie entwickelt wurde und zur vektoriellen Messung eines Magnetfeldes mit insgesamt 195 Magnetometern, die auf je einem Chip gemeinsam mit den SQUIDs realisiert wurden, befähigt ist. Durch die spezielle Anordnung der SQUID-Sensoren ist es erstmals möglich magnetische Induktion als vollständige vektorielle Größe zu messen. Die Sensoren sind dabei jeweils in Pyramiden von drei einzelnen Sensoren orthogonal zueinander angeordnet. Abb. 8 verdeutlicht die Anordnung der Sensoren in den Messebenen.

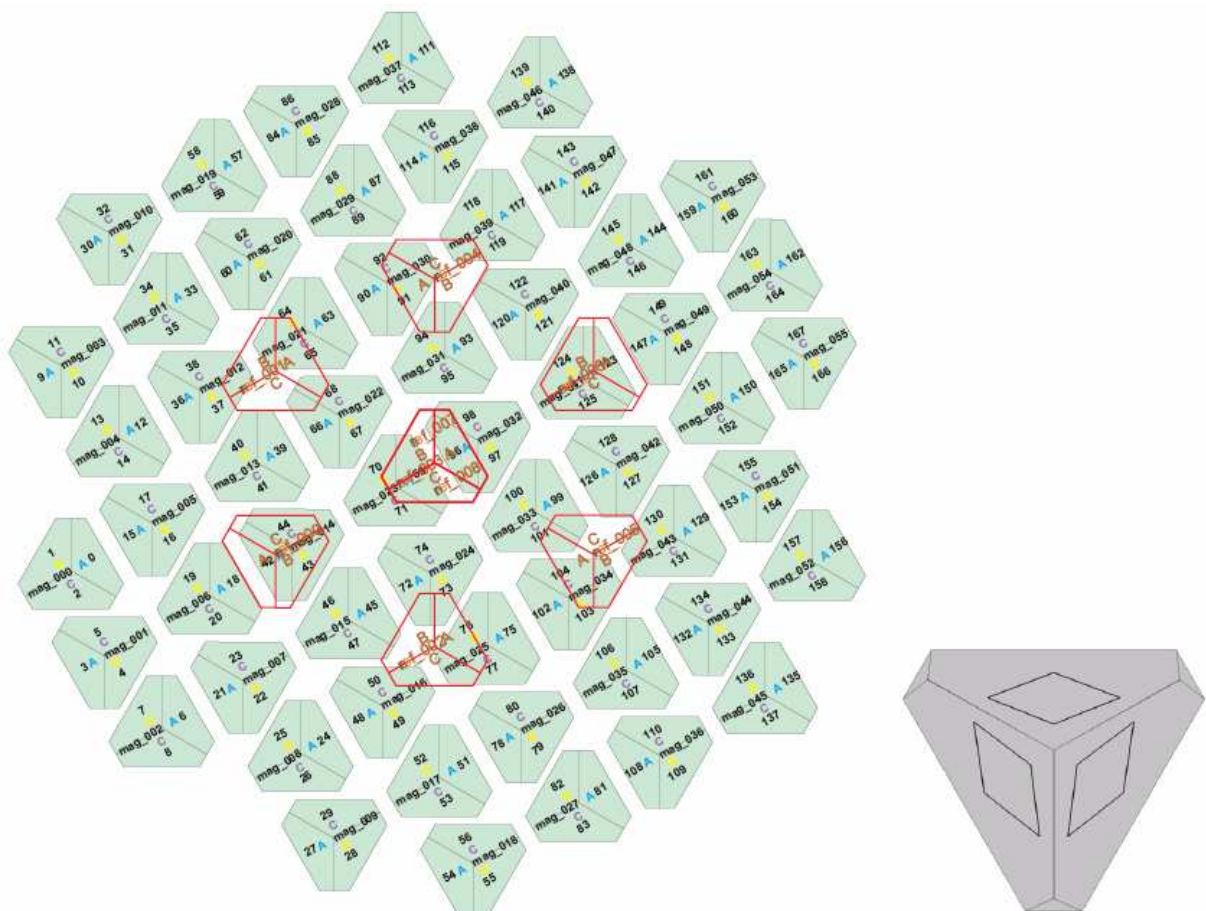


Abb. 8: Auf der linken Seite ist die Anordnung der Sensoren in der untersten Ebene (grüne Felder) und in den höheren Ebenen (rote Umrisse) dargestellt, sowie auf der rechten Seite ein einzelnes Triplet [entnommen aus Liehr 2008].

Durch die Anordnung der Sensoren in vier verschiedenen Ebenen ist es zusätzlich möglich, nicht nur das Magnetfeld in einer Ebene zu messen, sondern auch dessen Verteilung im Raum oberhalb dieser Messebene zu erfassen. Dabei sind 168 Sensoren in 56 Pyramiden in der

unteren Ebene angeordnet. Das Field of View besitzt einen Durchmesser von etwa 260mm. In der zweiten Ebene, 98mm über der untersten Messebene, sind sieben Pyramiden auf einer Fläche mit einem Durchmesser von etwa 130mm angeordnet. Die dritte und vierte Ebene besteht jeweils nur aus einem Sensor-Triplett, deren Höhen 196mm und 254mm über der untersten Ebene betragen. Abb. 9 verdeutlicht die räumliche Verteilung der Sensoren über alle vier Ebenen.

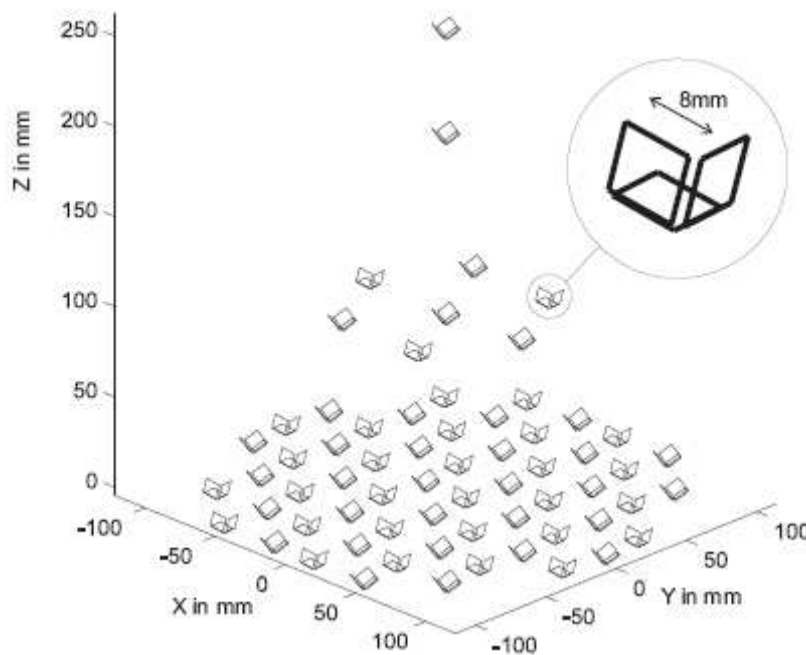


Abb. 9: Die Anordnung der Sensoren im Raum. Jeweils drei Sensoren sind zu einer Pyramide zusammengefasst. In der untersten Ebene sind 56 Pyramiden auf einer kreisförmigen Fläche mit einem Durchmesser von etwa 260mm angeordnet, in den höheren Ebenen sind sieben bzw. je eine Pyramide positioniert [entnommen aus Liehr 2008].

Auf Grund dieser Sensorenanordnung (nebeneinander, abwechselnd gedreht, in jeder Pyramide als A, B und C bezeichnet (vergleiche Abb. 8 und 9) haben die gemessenen Magnetfeld-Daten sechs verschiedene Normalenrichtungen. Eine sinnvolle Darstellung von Felddaten mittels Isokonturlinien ist jedoch nur mit Sensoren möglich, die eine gleiche Normalenrichtung aufweisen. Somit war es zuerst notwendig, die Sensoren in virtuelle Sensoren umzurechnen, um dann eine sinnvolle Darstellung zu erreichen. Zur Generierung virtueller Sensoren wäre eine Interpolation der Messwerte jeder zweiten Pyramide denkbar gewesen. Dies hätte jedoch wiederum zu sechs verschiedenen Normalenrichtungen geführt, die nicht den Koordinatenachsen des für die Positionen genutzten Koordinatensystems entsprochen hätten. Eine Darstellung der bisher häufig (und auch im Philips-MEG) genutzten Bz-Richtung der magnetischen Induktion wäre so nicht möglich gewesen. Durch eine solche Interpolation würden die Abstände zwischen zwei realen Messpunkten doppelt so groß sein wie bei der Verwendung aller Sensoren und so in einen Verlust von Details münden. Diese

Überlegung resultierte in der Entscheidung zu Gunsten der Verwendung virtueller Sensoren, welche die B_x -, die B_y - und die B_z -Komponenten repräsentierten. Die Umrechnung erfolgte mittels linearer Gleichungssysteme. Hierfür wurden die Messwerte aller drei Sensoren eines Triplets mit den Richtungen A, B und C zu Messwerten für drei neue virtuelle Sensoren im Schwerpunkt dieses Triplets umgerechnet. Die Normalenrichtungen der virtuellen Sensoren entsprachen somit den Koordinatenachsen des gleichen kartesischen Koordinatensystems, in welchem auch die Positionen der Sensoren bekannt waren. Dieses Koordinatensystem, mit der z-Richtung nach oben und der x-y-Ebene in der Ebene der untersten Sensoren, hat seinen Ursprung im Mittelpunkt der Fläche der untersten Sensoren. Die Ortskoordinaten der virtuellen Sensoren mussten in dem Schwerpunkt eines Triplets von realen Sensoren festgelegt werden, da es nur so möglich war, den notwendigen gemeinsamen Punkt zur Bestimmung der magnetischen Induktion aller Sensoren einer Pyramide zu finden. Die realen Sensoren hatten dadurch allerdings einen durchschnittlichen Abstand von 4,1mm zu den Mittelpunkten der virtuellen Sensoren. Durch die Transformation von den realen Sensoren hin zu den virtuellen Sensoren wurde daher ein Ortsfehler eingebracht, welcher zu einem Fehler der virtuellen Messwerte führte. Die Darstellung der Magnetfelder als Isokontur-Bild ist jedoch nicht derart detailliert, als dass ein solch geringer Fehler deutlich wird.

3.2.2.2. Untersuchungsablauf

Diese Messung wurde in einer mit drei Schichten μ -Metall und einer Schicht Aluminium abgeschirmten Kammer im Biomagnetischen Zentrum Jena durchgeführt. Ebenso wie für die MEG-Messung mussten die Probanden alle metallischen Gegenstände ablegen und erhielten magnetisch inerte Kleidung. Cz wurde wie in Abb. 6 dargestellt ausgemessen und die Elektroden für die EKG- und EOG-Ableitung entsprechend aufgeklebt. Nun wurde eine Positionierspuleneinheit auf den linken parietalen Schädel aufgebracht und fixiert. Die Probanden wurden anschließend in die Abschirmkammer des ARGOS 200 Vektor-MKG Systems geführt und auf einer Liege von Vakuumkissen gestützt auf die rechte Seite gelagert. Das weitere Vorgehen entsprach dem in Kap. 3.2.1.2. geschildertem. Nach Beendigung der Messung erfolgte die Digitalisierung der anatomischen und funktionellen Landmarken analog der der Philips-MEG Messung.

Die verwendete Abtastrate betrug 1kHz.

3.2.2.3. Stimulationsparadigma

Das verwendete Stimulationsparadigma entspricht dem der Philips-MEG-Messung. Die hier gemessenen sensorischen Schwellen betrugen im Mittel 2,15mA (σ : 0,69mA) und die motorischen 4,93mA (σ : 0,43mA). Durch Addition beider Schwellen ergab sich die zu applizierte Reizstärke von im Mittel 7,08mA (σ : 0,89mA). Auch die hier erhaltenen Messdaten wurden zur Weiterbearbeitung mit dem Softwareprogramm CURRY® digital abgespeichert.

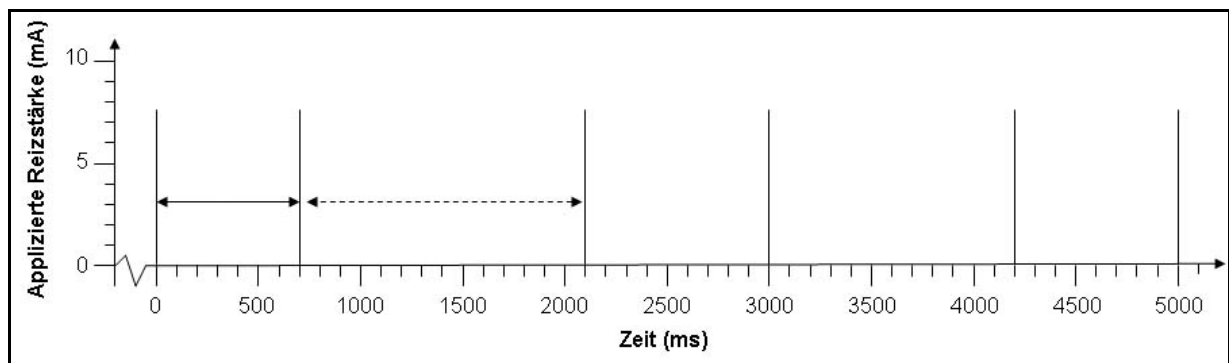


Abb 10: Darstellung der durchschnittlich applizierten Reizstärke im ARGOS 200 Vektor-MKG (7,08mA) über die Zeit. Ein Peak entspricht einer Reizapplikation (200 μ sec Dauer). Der durchgezogene Pfeil entspricht mit 0,7sec der untersten Grenze des pseudorandomisiert applizierten Interstimulusintervalls und der gestrichelte Pfeil der oberen Grenze von 1,4sec. Nachfolgende Reizapplikation schematisch innerhalb der SoA.

3.2.3. fMRT

3.2.3.1. Untersuchungsablauf

Die Probanden mussten alle metallischen Gegenstände ablegen. Nach erfolgter Aufklärung seitens des Radiologen wurden die Probanden auf dem MRT-Tisch und der Kopf in die Spulenvorrichtung gelagert. Nun wurde wieder der rechte N. medianus mit Hilfe von Gleichstromreizen aufgesucht, dem Probanden das nachfolgende Reizapplikationsmuster präsentiert und die Stromstärke so eingestellt, dass eine deutliche Kontraktion der Daumenballenmuskulatur sichtbar wurde, ohne jedoch die individuelle Schmerzschwelle des Probanden zu übersteigen. Hierin begründen sich die vorliegenden Unterschiede der applizierte Reizstärke im Vergleich zu den Philips-MEG- sowie ARGOS 200 Vektor-MKG-Messungen (\bar{x} der applizierten Stromstärke: 5,96mA; σ : 1,04mA). Insgesamt mussten bei sechs Probanden die applizierten Reizstärken kleiner gewählt werden als errechnet, da die

Probanden die Stromapplikation als nicht aushaltbar empfanden. Dann erfolgten die fMRT-Scans sowie anschließend der anatomische Scan mit dessen Hilfe später ein Volumenleiter modelliert und die lokalisierten Aktivitätsareale in die Anatomie des Schädels hineinprojiziert wurden. Die MRT-Datensätze wurden per Datenleitung ins Biomagnetische Zentrum zur Weiterverarbeitung überspielt.

3.2.3.2. Stimulationsparadigma

Die Aufnahmen wurden mit einem 1.5 Tesla MAGNETOM VISION Scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, der die obere Kopfhälfte (vom Scheitel bis einschließlich des 3. Ventrikels) in 20 Schichten mit einer Schichtdicke von jeweils 3mm und einer Matrix von 64x64x20 abbildete. Die Zeitdauer eines Schichtscans betrug 0,1sec und die räumliche Auflösung des fMRTs 3x3x3mm. Es wurde ein Event-Design mit randomisierter Applikation von 140 Reizketten (Events) von je 2,5sec á 40Hz (Medianus Train 100) verwendet (siehe Abb. 11). Der anatomische Scan erfolgte mit 192 Schichten bei einer Auflösung von 1x1mm mit 256x256 Punkten.

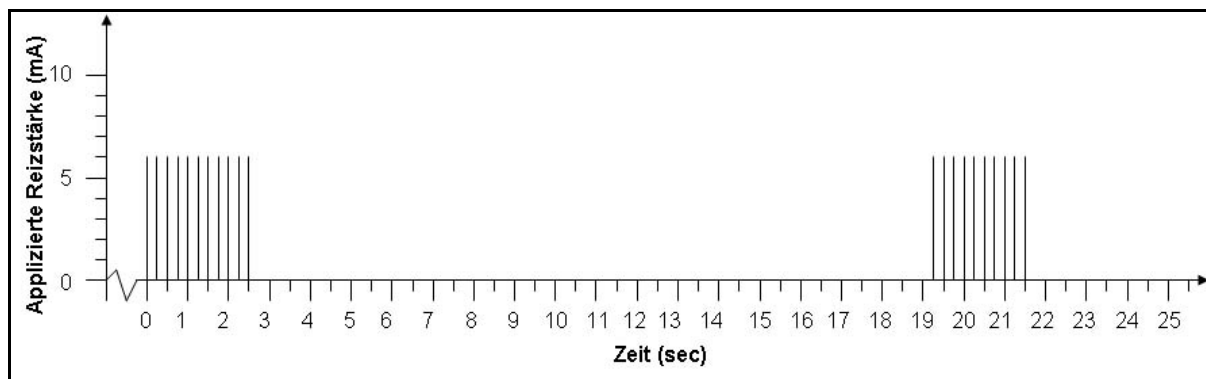


Abb. 11: Darstellung der durchschnittlich applizierten Reizstärke im fMRT (5,96mA) über die Zeit mit einer Frequenz von 40Hz. Eine Peakserie entspricht einer Reizapplikation (2,5sec Dauer). Diese wurde randomisiert 140 mal appliziert.

4. DATENANALYSE

4.1. Neurophysiologische Grundlagen und daraus resultierende Überlegungen

Es können drei Stromflußrichtungen in und um Nervenzellen herum unterschieden werden: transmembranöse Ionenbewegungen sowie intrazelluläre und extrazelluläre Ströme. Erreicht eine Erregung einen synaptischen Spalt zwischen zwei Nervenzellen (und ihren Dendriten) so wird ein Neurotransmitter aus der präsynaptischen Membran freigesetzt, welcher durch den Spalt hindurch zur postsynaptischen Membran diffundiert und dort an spezifische Rezeptoren bindet. Dies resultiert in einer Änderung der postsynaptischen Membrandurchlässigkeit für positive Natriumionen, welche von extrazellulär in die Zelle einströmen und dadurch lokal begrenzt ein Konzentrationsdefizit an positiv geladenen Ionen hinterlassen. Hierdurch initiieren sie einen axialen intrazellulären Strom, welcher von der Synapse weg gerichtet ist. Dabei ist der intrazelluläre Strom durch fortschreitende Akkumulation positiver Ladungen, welche wiederum einen transmembranösen Stromfluß und einen, zum intrazellulären Stromfluß entgegengesetzt ausgerichteten extrazellulären Volumenstrom erzeugen, gekennzeichnet. Entsprechend dem Biot-Savart-Gesetz erzeugt jeder Anteil eines Stromes ein magnetisches Feld, deshalb ist es zunächst berechtigt anzunehmen, dass alle transmembranösen, intra- und extrazellulären Ströme Anteile zu einem extrakraniell messbaren magnetischen Feld beitragen. Dies ist allerdings nicht korrekt. Swinney und Wikswo [1980] konnten zeigen, dass transmembranöse Ströme nur sehr gering bis gar nicht zum extrakraniellen magnetischen Feld beitragen, da sie radial zu der neuronalen Aktivität orientiert sind und sich somit das magnetische Feld der transmembranösen Ströme von der einen Seite des Axons mit dem Feld der direkt gegenüber liegenden Axonseite aufhebt. Somit hängt das extrakraniell gemessene Magnetfeld von den intra- und extrazellulären Strömen und deren zeitlichen und räumlichen Charakteristiken sowie der Geometrie und der elektrischen Leitfähigkeit des Kopfes ab. Hierbei ist zu beachten, dass die extrazellulären Ströme zum einen vernachlässigbar gering sind, wenn die biomagnetische Messung senkrecht zum Kopf vorgenommen wird und sich zum anderen in einem einheitlichen externen Volumenleiter auf Grund der entstehenden Symmetrie gegenseitig auslöschen. Am einfachsten können diese Zusammenhänge anhand eines Dipols dargestellt werden. Ein Dipol ist dabei definiert als eine positive und eine negative Ladung mit einem dazwischen liegenden geraden Stromfluß, welcher über dipolar ausgerichtete Feldlinien in dem umgebenden Medium zurückfließt.

Damit erklärt sich, dass die zu messende Konfiguration und Orientierung eines Stromes von der Lokalisation der Synapse entlang des Dendriden sowie der aktivierenden bzw. hemmenden Natur dieser Synapse abhängt. Dabei führen jedoch nur langsame Membranprozesse wie exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potenziale, nicht aber Aktionspotenziale, zu evozierten Potenzialen. Nichts desto trotz bleibt die Aktivität eines einzelnen Neurons den neuromagnetischen Messinstrumenten verborgen, da das entstehende Signal für das Messinstrumentarium mit etwa $0,002\text{fT}$ viel zu klein ist. Um neuromagnetische Felder derart darstellen zu können, wie es in typischen Experimenten gewünscht ist, ist die synchrone Aktivität von etwa 50000 Neuronen nötig. Zusätzlich zu all diesen Betrachtungen müssen auch die Morphologie der individuellen Zelle und die Geometrie der in Zellklustern angeordneten Neuronen berücksichtigt werden. Zellen mit einem vornehmlich symmetrisch angeordneten Dendridenbaum erzeugen elektrische Potenziale nur in der Region des Dendridenbaums. Hierdurch bedingt, erzeugen sie keine Potenzialveränderungen in der Distanz (und somit auch kein messbares externes Magnetfeld) und werden als closed-field Zellen bezeichnet. Im Gegensatz dazu erzeugen Zellen mit höchst unsymmetrisch aufgebautem Dendridenbaum, wie z.B. Pyramidenzellen mit einem apikalen und mehreren basalen Dendriden, messbare Potenzialveränderungen über das extrazelluläre Medium hinaus. Sie werden deshalb auch als open-field Zellen bezeichnet. Da Pyramidenzellen über 70% der kortikalen Zellen ausmachen und in Kolumnen sowie orthogonalen Schichten angeordnet sind, bedingt der Stromfluß in den apikalen Dendriden die dominierende Quelle des extrakraniellen neuromagnetischen Signals. Da die Neuronen innerhalb des Kopfes allerdings nicht in einem einheitlich leitenden Medium liegen, sondern Kopfhaut, Schädelknochen, Liquor, weiße und graue Hirnsubstanz unterschiedliche elektrische Leitfähigkeiten besitzen, produziert nicht nur der primäre Strom in den Zellen ein messbares magnetisches Signal sondern auch der extrazellulär zurückfließende und dadurch an Grenzflächen verzerrte Strom. Idealerweise wären Nervenzellen von einem gleichmäßig leitenden Medium umgeben, dann würde nur der primäre Strom in den Zellen das magnetische Feld erzeugen. Da dies aber nicht so ist, ist es wichtig Grenzlinieneffekte, welche den extrazellulären Strom verzerren, für die Berechnungen so zu entfernen, dass man eine so genannte „unbegrenzte Situation“ vorfindet. Für die Berechnung des Beitrags des an Grenzflächen verdrehten extrazellulären Stromes zum Magnetfeld wird ein mathematisches Modell verwendet. Die Leitfähigkeitsgrenzlinien werden mathematisch ersetzt durch eine Verteilung von Stromquellen mit gleichwertigem Effekt. Diese zweiten Stromquellen müssen direkt senkrecht auf den ursprünglichen Leitfähigkeitsgrenzlinien aufgesetzt werden. Die Stärke dieser sekundären Quellen variiert

derart, dass die Kontinuität des elektrischen Potenzials erhalten bleibt. Dieses Vorgehen vereinfacht die Berechnung des Magnetfeldes enorm, denn die Veränderung von einer Situation mit Grenzflächen hin zu einer Situation ohne Grenzflächen (durch Ersatz der Grenzen durch sekundäre Quellen) erlaubt es, Volumenströme auf Grund der jetzt existierenden Symmetrie zu ignorieren. Das magnetische Feld reflektiert deshalb nur den primären Strom des Originals und die sekundären Quellen. Der primäre Strom der sekundären Quellen ist dabei immer senkrecht zu den Leitfähigkeitsgrenzlinien, so dass die Berechnung der Umrisse der Grenzflächen Informationen über den relativen Beitrag der sekundären Quellen zu dem gemessenen Magnetfeld bietet. Ist die primäre Quelle ein Dipol und ebenfalls senkrecht zur Grenzlinie orientiert, gelingt es jedoch nicht ein reguläres Magnetfeld zu produzieren. Steht der Dipol nicht senkrecht zur Grenzfläche, so generiert der tangentialer Dipolanteil der primären Quelle ein reguläres Magnetfeld. Wenn Messungen in einem Winkel zu den Grenzflächen vorgenommen werden, können beide (primäre und sekundäre) Quellen zu dem gemessenen Signal beitragen. Ein relevantes Beispiel für diese Überlegungen ist ein Stromdipol, eingebettet in eine leitende Kugel, welche annähernd einem menschlichen Kopf nachempfunden ist. Die kugelförmigen Grenzlinien werden wie beschrieben durch radial orientierte sekundären Quellen ersetzt. Das durch diese sekundären Quellen entstehende magnetische Feld ist sehr komplex und überall tangential zur originalen Leitfähigkeitsgrenze ausgerichtet. Für den Fall, dass die Kugel symmetrisch ist, generieren nur die tangentialen Stromanteile der primären Quelle ein externes Magnetfeld. Das bedeutet, dass die senkrechten Komponenten der neuromagnetischen Signale meistens intrazelluläre Ströme mit relativ hoher Stromdichte in den parallel zur Schädeloberfläche orientierten Dendriten reflektieren. Für eine tangentialer primäre Stromquelle kann das Magnetfeld der sekundären Quellen zum Teil von nicht radial gestellten Sensoren detektiert werden. Biophysiker haben eine exakte Vorwärtsrechnung für die Berechnung des Magnetfeldes einer tangentialen Quelle außerhalb eines kugelförmigen Volumenleiters erstellt. Berechnungen eines, von Strömen in einer Kugel produzierten Magnetfeldes beinhalten eine vereinfachte Vorwärtsrechnung. Die exakte Berechnung des Stromes, welcher einen bestimmten Teil des Magnetfeldes erzeugt, ist nicht einfach, denn eine unbegrenzte Anzahl von Quellenkonfigurationen kann ein und dasselbe externe Feld erzeugen. Dieses Problem wird deshalb als inverses Problem bezeichnet: ist ein spezifisches Magnetfeld gegeben aber keine vereinfachenden Beschränkungen, so ist es nicht möglich eine einzige spezifische Quelle zu generieren. Nur durch Hinzufügen einiger Informationen z.B. über die Natur der Quelle wird die Aufgabe mathematisch lösbar. Deshalb ist die Gültigkeit der Problemlösung abhängig von den getroffenen Modellbeschränkungen.

Die in der Praxis verwendeten Modelle behandeln den Kopf als einheitlichen Volumenleiter und neuronale Aktivität wird als punktförmiger Stromdipol dargestellt. Der Iterationsprozess beginnt mit der Postulierung eines hypothetischen Stromdipols an einer bestimmten Stelle einschließlich dessen Orientierung und Stärke. Das exakte magnetische Signal, welches dieser Dipol an jedem Sensor erzeugen würde, wird unter Zuhilfenahme der exakten Vorwärtsrechnung berechnet. Diese Berechnungen müssen die Position sowie die Konfiguration und Orientierung der Sensoren berücksichtigen. Deshalb ist es extrem wichtig, deren Positionen und Orientierungen in Bezug zu einem kopfzentrierten Koordinatensystem zu bringen. Im Allgemeinen sowie auch in dieser Arbeit wird dies mittels 3D-Digitizer vollzogen. Die Stärke des vorwärts-errechneten magnetischen Signals an jedem Sensor wird dann mit dem aktuell gemessenen Wert verglichen und die Differenz wird berechnet. Dieser Wert wird zum Quadrat genommen und zu allen Sensoren hinzuaddiert, um eine generelle Differenzgleichung zwischen den errechneten und gemessenen neuromagnetischen Feldern aufzustellen. Die Parameter der hypothetischen Dipole werden dann verändert und eine neue Differenzgleichung erstellt. Der Algorithmus arbeitet iterativ, um die Parametereinstellungen für den hypothetischen Dipol zu finden, welcher den „best-fit“-Wert (kleinster Fehler) zwischen berechnetem und gemessenem Feld erzeugt. Wenn der best-fit-Dipol einmal identifiziert ist, wird seine Lokalisation, Orientierung und Stärkeparameter als Hinweis gebend für die Lokalisation, Orientierung und Stärke des relevanten neuronalen Dipols angesehen. Bei Interpretation dieser Ergebnisse muss stets Vorsicht walten, da die Ergebnisse nur richtig sein können, wenn auch die vorher getroffenen Einschränkungen richtig sind.

4.2. Datenaufzeichnung und –vorverarbeitung

Die Bearbeitung der digital gespeicherten Messdaten erfolgte zum einen auf einer SUN Solaris Workstation mit Hilfe der Programme spm99 (Statistical Parametric Mapping Program, Wellcome Department of Cognitive Neurology) und CURRY[®] (NeuroScan, Sterling, VA, USA) und zum anderen am PC mit MS Excel[®] und SPSS[®]. CURRY[®] ist ein multifunktionales Datenanalyseprogramm, das speziell für die Verarbeitung von EEG- und MEG-Daten in Kombination mit MRT- oder CT-Daten für die Anwendung in der Forschung entwickelt worden ist. In der vorliegenden Arbeit wurden die Versionen CURRY[®] 2.0 und 4.6 verwendet.

Die **fMRTs** wurden zunächst konvertiert und dann mittels spm99 [<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>] weiterverarbeitet. Hier wurden mit Hilfe von linearen Transformationen Bewegungen der Probanden während der Untersuchung ausgeglichen sowie die funktionellen Daten in das Koordinatensystem und den anatomischen Scan transformiert. Durch Schätzung statistischer Parameter anhand des allgemeinen linearen Modells, in das als Regression der Vektor der Stimulus-Onset, gefaltet mit der generischen Funktion eines hämodynamischen Response sowie dessen zeitliche Ableitung eingehen, wurden aktivierte Cluster bestimmt, welche auf die Stimulation zurückgehen.

Um die **MRT-Daten** mit den **MEG-Daten** in Bezug setzen zu können, müssen die unterschiedlichen Bezugssysteme vereinheitlicht werden. Hierfür wird ein drittes Bezugssystem angewandt, auf welches sowohl vom MRT als auch vom MEG zugegriffen werden kann [Wagner et al. 1995]: die Raumkoordinaten der vier anatomischen Landmarken sowie der auf der Kopfhaut fixierten Lokalisationsspulen bzw. Positionierspuleneinheit wurden mit Hilfe eines 3D-Digitizer-Systems digitalisiert. Dieser Schritt erfolgte vor bzw. nach den MEG-Messungen außerhalb der Abschirmkammern. Das System arbeitet auf der Basis von Aussendung und Empfang hochfrequenter elektromagnetischer Felder. Mit einem Pointer können Punkte im Raum direkt aufgesucht und angeklickt werden. Voraussetzung hierfür ist, dass der Kopf während der Digitalisierung nicht bewegt wird. Deshalb wurde er in einen Fixationsrahmen eingespannt. Dabei wird vom PC ein so genanntes **TAK-file** registriert. Als anatomische Landmarken dienten Nasion, Cz sowie zwei präaurikuläre Punkte an einer charakteristischen Hautfalte zwischen Tragus und Helix. Diese beiden Koordinatensysteme mussten später bei der Auswertung am PC „übereinander gelegt“ werden [Wagner et al. 1995]. Dafür diente das im CURRY[®] 2.0 erstellte, für jeden Probanden und jede Messung individuelle **pom-file**. Dabei wurden die Landmarkenpositionen aus dem TAK-file den entsprechenden Landmarkenpositionen im MRT-Bezugssystem mit minimalem Abstand angeglichen. Das pom-file enthält somit die Koordinatentriplets, welche die Lokalisationsspulen bzw. die Positionierspuleneinheit im MRT-Bezugssystem haben müssen. Im Anschluss können die errechneten Dipolquellen in den MRT-Bildern oder in einer dreidimensionalen Darstellung des Gehirns, welche aus den MRT-Datensatz segmentiert werden kann, visualisiert werden. Da in der vorliegenden Arbeit die tangentiale und radiale Dipolquelle der funktionellen Repräsentation des N. medianus im Somatosensorischen Kortex SI in Area 3b und 1 lokalisiert werden sollte, muss für die anatomisch richtige Zuordnung beachten werden, dass sich der Sulcus centralis oft als zweifach gebogen darstellt und dabei in ein nach anterior konkaves Genu superior und ein gegensinnig gebogenes Genu inferior

unterteilt werden kann. Praktisch ist diese Form allerdings nicht immer einwandfrei identifizierbar, so dass hier ein hohes Maß an kritischer visueller Betrachtung von Nöten war. Manche Autoren gehen deshalb davon aus, dass sich diese Form nicht zur Identifikation des Sulcus centralis eignet. Eine weitere anatomische Besonderheit des Sulcus centralis ist eine sich regelmäßig etwa in der Mitte seiner mediolateralen Ausdehnung befindende Verzahnung der beiden Wände des Sulcus. Gleichzeitig wird der Sulcus an dieser Stelle vorübergehend flacher (White et al. 1997). In einem axialen Schnitt stellt sich diese Verzahnung am deutlichsten in einer Vorwölbung des Gyrus paecentralis gegen den Gyrus postcentralis dar, die einfach oder auch doppelt ausgeprägt sein und ebenfalls zur Identifizierung herangezogen wurde.

4.3. Datenverarbeitung

a) Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses der Rohdaten

Hierfür wurden folgende Optionen verwendet:

Artefakt-Rejektion: EOG- und EKG-bedingte Artefakte wurden im Zeitraum von -100 bis +150ms unterdrückt, indem die zur Registrierung genutzten Kanäle ausgeschaltet und deren Signale somit aus den gesamt registrierten Signalen herausgerechnet wurden.

Averaging: Die Mittelung erfolgte über alle applizierten Reize mit einer Prästimuluszeit von 100ms und einer Poststimuluszeit von 400ms.

Filterung: Zur digitalen Filterung der Rohdaten wurde der Wiener-Filter inaktiviert, Artefact Remo auf constant, der Fourier-Filter auf den Butterworthfilter 3 (Grenzfrequenzen: low limit 0,3 bis 0,1Hz, high limit 170+16Hz), die Baseline Correcture auf constant und Noise estimate auf Percentile 20 (channelwise) eingestellt. Kleinere Veränderungen der Artefact Remo und Baseline Correcture Funktion wurden nach visueller Beurteilung der Rohdaten individuell vorgenommen.

Common Mode Rejection (CMR): Zusätzlich kam zur Eliminierung von Schwankungen der Common Averages die **CMR**-Funktion zur Anwendung. Hierbei werden die gemittelten Feldstärkewerte aller Kanäle über die Kanäle gemittelt und von jedem einzelnen Kanal subtrahiert. Dadurch kann eine störende Einflussgröße, die an allen Messorten den gleichen Wert hat, unterdrückt werden (z.B. technische Störungsquelle in der Nähe der Abschirmkammer).

Singular Value Decomposition (Singulärwertzerlegung, SVD): Dieses mathematische Verfahren ermöglicht die Trennung des Rauschanteils vom Gesamtsignal innerhalb eines definierten Zeitabschnittes, in welchem sich das interessierende Signal befindet. Als Beginn und Ende dieses Abschnittes wurde für die Darstellung des tangentialen Dipols der N20-Aktivität der Zeitbereich zwischen dem Aufstrich der als N20 definierten Aktivität und ihrem Maximum festgesetzt. Decompensation wurde auf PCA (SVD) sowie Display only auf Filter eingestellt. Für die Darstellung der radialen Dipolquelle der P22-Aktivität wurden die ins MRT-Raumkoordinatensystem transformierten ARGOS 200 mBxyz-Daten verwendet und der Zeitbereich vom Aufstrich der als N20 definierten Aktivität bis in den Aufstrich der nachfolgenden Aktivität hinein definiert sowie die Singulärwertzerlegung auf die ersten beiden Komponenten beschränkt. Es wurde die Einstellung „mixed dipoles“ gewählt und unter dieser Option auf zwei zu berechnende Dipole begrenzt. Anschließend wurden die Felddbilder sowie die Dipollokalisierungen im MRT dargestellt und beurteilt.

b) Volumenleitermodelle, Segmentierung der Gehirnoberfläche

Mit Hilfe des Programms CURRY[®] wurden zunächst analytische Volumenleitermodelle (z.B. Kugelmodell) errechnet. Diese Modelle sind zwar an die Geometrie des Kopfes angepasst, aber die realistische Form geben sie nicht wieder. Daher wurde zur genaueren Quellenlokalisierung ein realistisches Volumenleitermodell aus dem individuellen MRT-Datensatz mittels der Boundary-Element-Method (BEM) erzeugt [Fuchs et al. 1994]. Dabei wird aus dem MRT durch Extraktion eines geeigneten Grauwertspektrums eine feinstrukturierte 3D-Kortexoberfläche segmentiert. Diese Oberfläche, die später auch für die dreidimensionale Präsentation der Lokalisierungsergebnisse nutzbar ist, wurde anschließend so geglättet und dilatiert, dass sie annähernd der inneren Schädeloberfläche bzw. der äußeren Begrenzung des Liquorraumes entsprach. Diese Oberfläche wiederum wurde einer Triangulation mit einer Maschenweite von 7mm unterzogen und dann der automatischen Errechnung der BEM-Matrix zugrunde gelegt. Obwohl diese Methode numerische Ungenauigkeiten in sich birgt, zeigen sich gegenüber den analytischen Volumenleitermodellen klare Vorteile in der Genauigkeit der Quellenlokalisierung. So ließen sich mehrfach für Messungen im Frontal- und Temporallappen durch die Verwendung von realistischen Volumenleitermodellen präzisere Lokalisationen erreichen [Haueisen et al. 1997 und Romani 1990]. Im Gegensatz dazu haben sich für Messungen im Bereich des Parietallappens Kugelmodelle als ausreichend erwiesen [Ducla-Soares 1990 und Forss 1995].

Da in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden sollte, ob es möglich ist in den magnetenzephalographischen Messungen des ARGOS 200 Vektor-MKGs radiale Dipole darzustellen und dies in Kugelmodellen nicht möglich ist, wurde zur Dipollokalisierung in beiden Untersuchungsgeräten dennoch das BEM-Modell verwendet.

4.4. Datenauswertung

a) Quellenlokalisierung

Dieser Schritt umfasste die Quellenlokalisierung aus dem örtlich-zeitlichen Verteilungsmuster der Magnetfeldstärken durch Herstellung eines individuellen Volumenleitermodells aus dem MRT-Datensatz und der Bestimmung der Quellenparameter unter Verwendung eines iterativen Dipollokalisationsalgorithmus auf der Grundlage einer least-square-Minimierung. In die Auswertung wurden nur die Orts- und Orientierungsparameter der Dipolquellen N20 und P22 einbezogen.

b) Determinanten für die Dipollokalisierung

Auf Grund des inversen Problems und der Sensitivität der MEG für tangential orientierte Hirnströme ist für die Darstellung einer plausiblen Dipollokalisierung wie bereits erläutert die Einführung physiologisch und technisch begründeter Einschränkungen nötig:

Dipolmodell: In der vorliegenden Studie wurde das Einzeldipolmodell für die Darstellung der Dipolquelle zum Zeitpunkt N20 bzw. P22 als hinreichend genaues Modell erachtet. Dabei wird ein Dipol durch sechs Parameter beschrieben, drei bezüglich seiner Lokalisierung und drei bezüglich seiner Orientierung.

Einschlusskriterien für das Lokalisationsergebnis: ein ausreichend dipolares Feldmuster (beide Feldextrema im Sensorareal des Kryostaten, gerader Verlauf der Feldumkehrlinie im Isokonturlinien-Map) sowie eine ausreichende Aufklärung des gemessenen Feldes durch das Modellfeld des Lokalisationsalgorithmus (eine Deviation von <15% nach SVD wird für die Philips-MEG-Messungen als ausreichend angesehen und eine Deviation von <25% nach SVD für die ARGOS 200 Vektor-MKG-Messungen) müssen gegeben sein.

c) inter-individuelle Vergleiche

Für alle Quellenlokalisationen wurde ein XYZ-Koordinatensystem verwendet, dessen positive x-Achse durch den linken präaurikulären Punkt führt, dessen positive y-Achse im rechten Winkel dazu nach dorsal zeigt und dessen z-Achse senkrecht dazu auf dem Schnittpunkt der beiden anderen Achsen steht, wobei der positive Strahl nach kranial ausgerichtet ist. Darauf aufbauend wurden folgende Vergleichsmaße errechnet:

1. absoluter Abstand des tangentialen Quellendipols im Philips-MEG zum Ort der maximalen Aktivierung bei Area 3b im fMRT
2. absoluter Abstand des tangentialen Quellendipols im ARGOS 200 Vektor-MKG zum Ort der maximalen Aktivierung bei Area 3b im fMRT
3. absoluter Abstand des tangentialen Quellendipols im ARGOS 200 Vektor-MKG zum tangentialen Quellendipol im Philips-MEG
4. absoluter Abstand der tangentialen und radialen Dipolkomponenten im ARGOS 200 Vektor-MKG sowie deren Winkel zueinander

Alle im Folgenden angegeben Werte wurden aus den Curry[®] 4.6 Ausgabefenstern abgelesen.

d) statistische Auswertung

Für die statistische Hypothesentestung wurde eine Normalverteilung der Messergebnisse angenommen und die mittleren Lagen und die Präzision der Dipollokalisationen mit Hilfe des gepaarten t-Tests verglichen. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich multipler Vergleiche nicht berichtigt. Das Signifikanzniveau wurde als <5% ($p < 0.05$) definiert.

5. ERGEBNISSE

Zunächst werden in Abb. 12 und 13 beispielhaft ein gemitteltes somatosensorisch evoziertes Feld einer Philips-MEG-Messung nach Entfernung des Reizartefaktes mit der dazu gehörenden Mean Global Field Power (MGFP) sowie ein ausreichend aufgelöstes Feldbildmuster mit Darstellung beider Feldextrema im Sensorenareal des Kryostaten mit geradem Verlauf der Feldumkehrlinie im Isokonturlinien-Map zum Zeitpunkt der als N20 identifizierten Aktivität dargestellt. Im direkten Vergleich dazu zeigen Abb. 14 und 15 selbiges beispielhaft für eine ARGOS 200 Vektor-MKG-Messung. Allerdings handelt es sich hierbei nicht um die „rohen“ Sensordaten, sondern um ins MRT-Bezugssystem transformierte Daten (mBxyz). Nur so ist es möglich Feldbilder dazustellen (vgl. dazu auch Kap. 3.2.2).

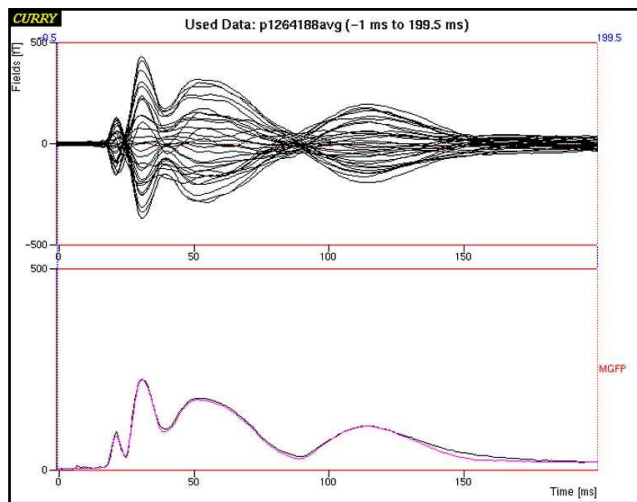


Abb. 12: Beispiel für ein gemitteltes somatosensorisch evoziertes Feld in Femtotesla (fT) einer Philips-MEG-Messung nach Entfernung des Reizartefaktes mit der dazu gehörenden MGFP im Zeitbereich von ca. 0 bis 200ms. Bei der MGFP handelt es sich um eine Positivwurzel aus der Quadratsumme der magnetischen Feldstärke aller Kanäle, errechnet für jeden einzelnen Zeitpunkt der Messung. Sie ist somit ein Maß der Gesamtaktivität zu jedem Zeitpunkt im MEG. Eine hohe MGFP entspricht hierbei einer hohen magnetischen Hirnaktivität und zeigt damit an, dass eine Kortexaktivierung zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegt. Sie kann somit zur Latenzbestimmung von Aktivitätsmaxima herangezogen werden.

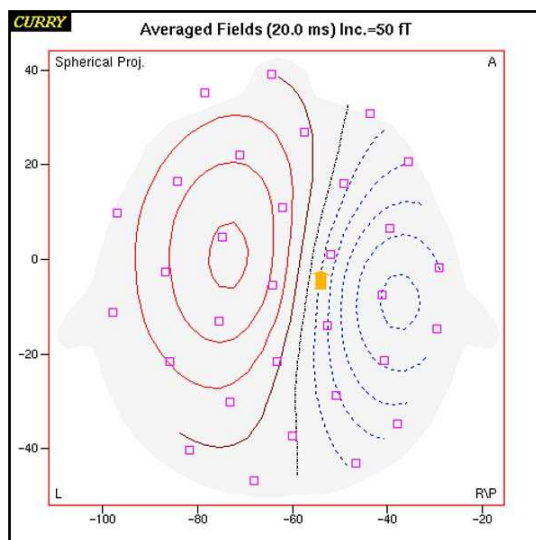


Abb. 13: Beispiel für ein ausreichend aufgelöstes (dipolares) Feldbildmuster mit Darstellung der Feldextrema im Sensorenareal des Kryostaten mit geradem Verlauf der Feldumkehrlinie im Isokonturlinien-Map zum Zeitpunkt der als N20 identifizierten Aktivität (bei diesem Probanden auch zur 20.ms registrierbar) in einer Philips-MEG-Messung. Der gelbe Pfeil stellt den Dipol dar.

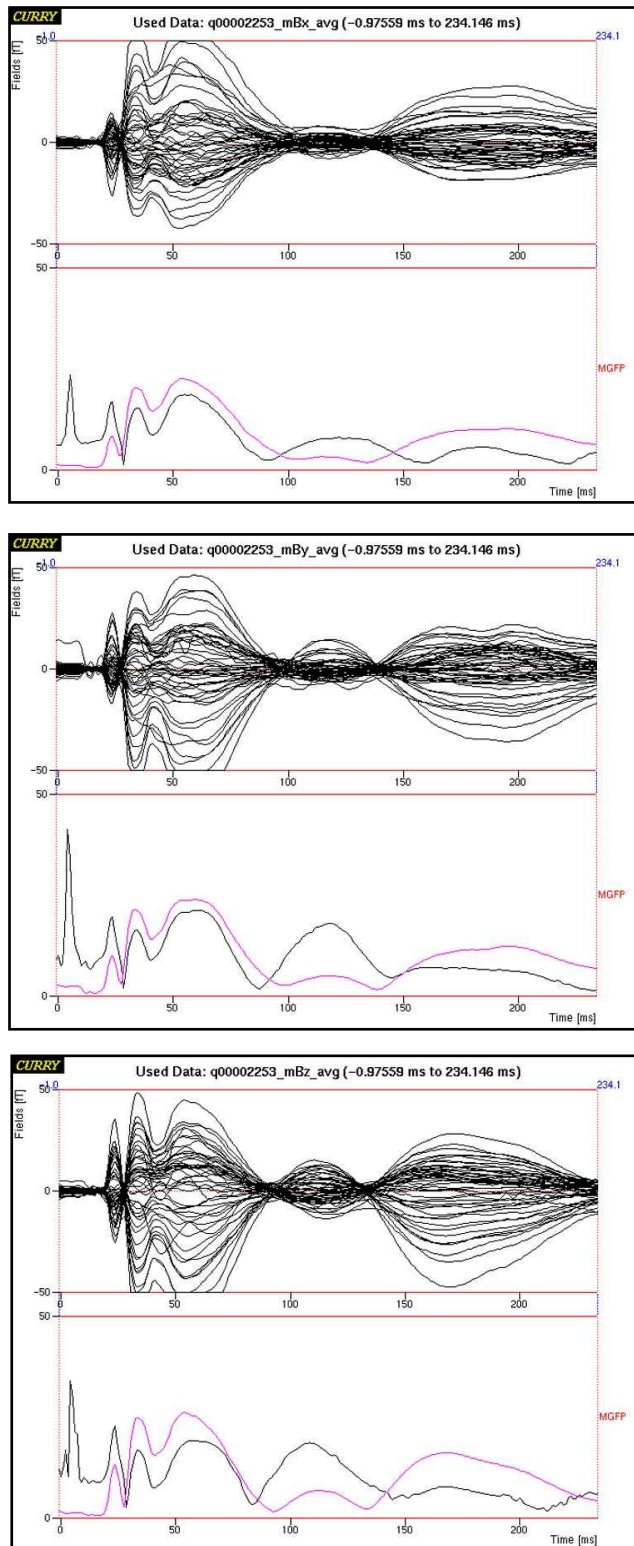


Abb. 14: Beispiel für ein gemitteltes somatosensorisch evoziertes Feld in Femtotesla (fT) einer ARGOS 200 Vektor-MKG-Messung nach Entfernung des Reizartefaktes mit der dazu gehörenden MGFP im Zeitbereich von rund -10 bis 230ms. Zur Ermöglichung der Felddarstellung sind hier die ins MRT-Bezugssystem transformierten Daten (mBxyz), anstatt der Originalsensordaten (m123) aufgeführt. Dabei wird von oben nach unten jede Raumrichtung (x, y, z) separat dargestellt. Bei der MGFP handelt es sich um eine Positivwurzel aus der Quadratsumme der magnetischen Feldstärke aller Kanäle, errechnet für jeden einzelnen Zeitpunkt der Messung. Sie ist somit ein Maß der Gesamtaktivität zu jedem Zeitpunkt im MEG. Eine hohe MGFP entspricht hierbei einer hohen magnetischen Hirnaktivität und zeigt damit an, dass eine Kortexaktivierung zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegt. Sie kann somit zur Latenzbestimmung von Aktivitätsmaxima herangezogen werden.

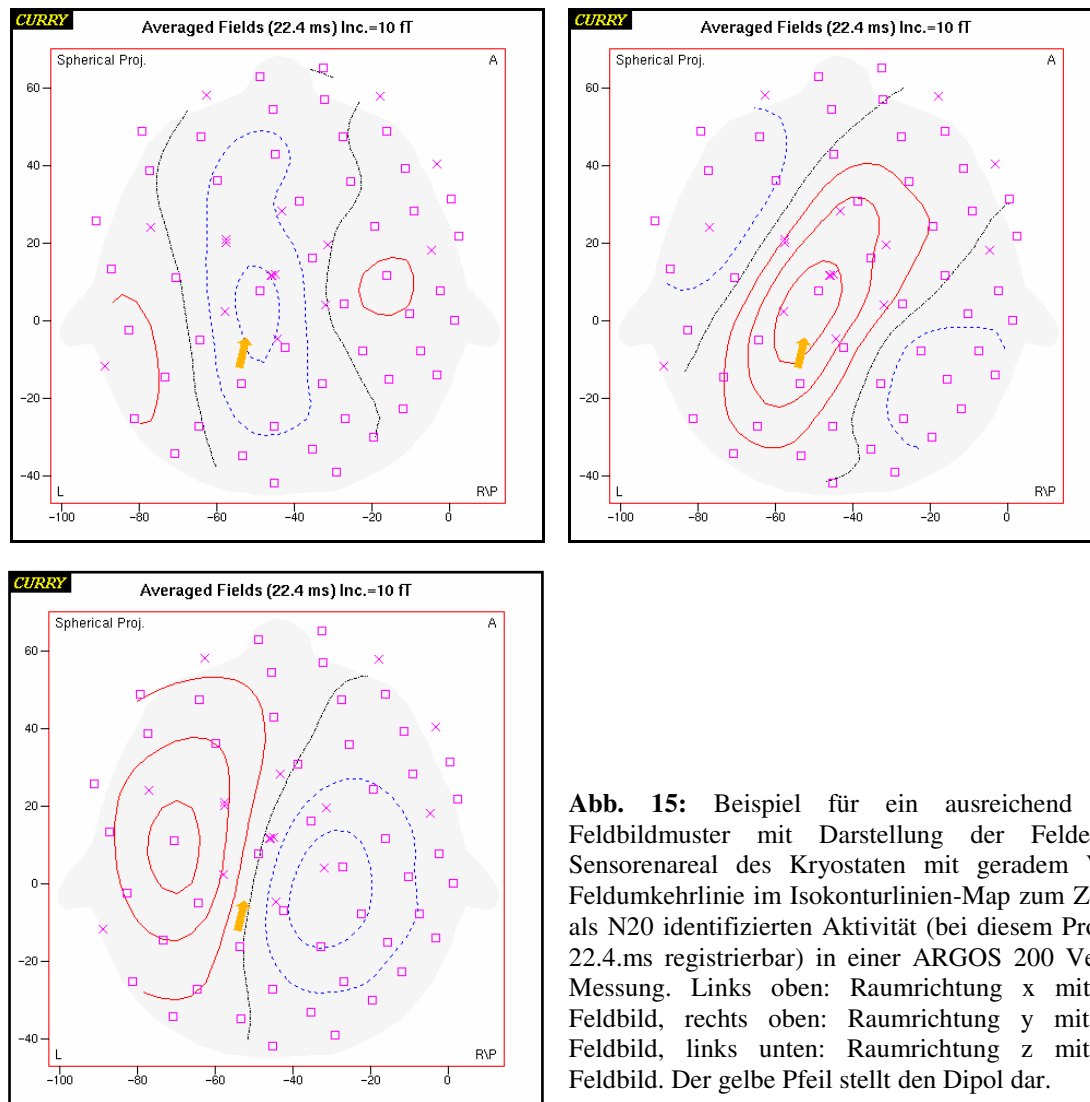


Abb. 15: Beispiel für ein ausreichend aufgelöstes Feldbildmuster mit Darstellung der Feldextrema im Sensorenareal des Kryostaten mit geradem Verlauf der Feldumkehrlinie im Isokonturlinien-Map zum Zeitpunkt der als N20 identifizierten Aktivität (bei diesem Probanden zur 22.4.ms registrierbar) in einer ARGOS 200 Vektor-MKG-Messung. Links oben: Raumrichtung x mit 3-teiligem Feldbild, rechts oben: Raumrichtung y mit 3-teiligem Feldbild, links unten: Raumrichtung z mit dipolarem Feldbild. Der gelbe Pfeil stellt den Dipol dar.

5.1. Vergleich der Quellenlokalisierung im Philips-MEG zum fMRT

Es wurden neun Philips-MEG-Messungen sowie neun fMRT-Untersuchungen betrachtet. Zwei Philips-MEG-Messungen mussten auf Grund zu hoher Deviationwerte von den Betrachtungen ausgeschlossen werden. Die Dipollokalisierungen wurden zum Zeitpunkt des Best-Fit-Wertes für die N20-Aktivität des SEPs bestimmt. In den eigenen Messungen war N20 bei allen Probanden nachweisbar und lag zwischen 19,50 und 25,50ms. In den fMRT-Datensätzen wurde mit Hilfe funktionell-anatomischer Bildgebung und visueller Beurteilung der Ort der maximalen Aktivität aufgesucht und dieser als wahrscheinlichster Ursprungsort der tangentialen N20-Komponente aus Area 3b notiert. Die Abb. 16 und 17 zeigen beispielhaft von einem Probanden zum einen das Endergebnis der spm99-Berechnungen und

zum anderen deren Kombination mit den MEG-Daten zur Dipollokalisierung im Curry® 4.6. Die Quellenlokalisierung im Philips-MEG erfolgte mittels in Kap. 4 beschriebener Vorgehensweise. Die zugrunde liegenden Daten sind in Tab. 2 aufgeführt.

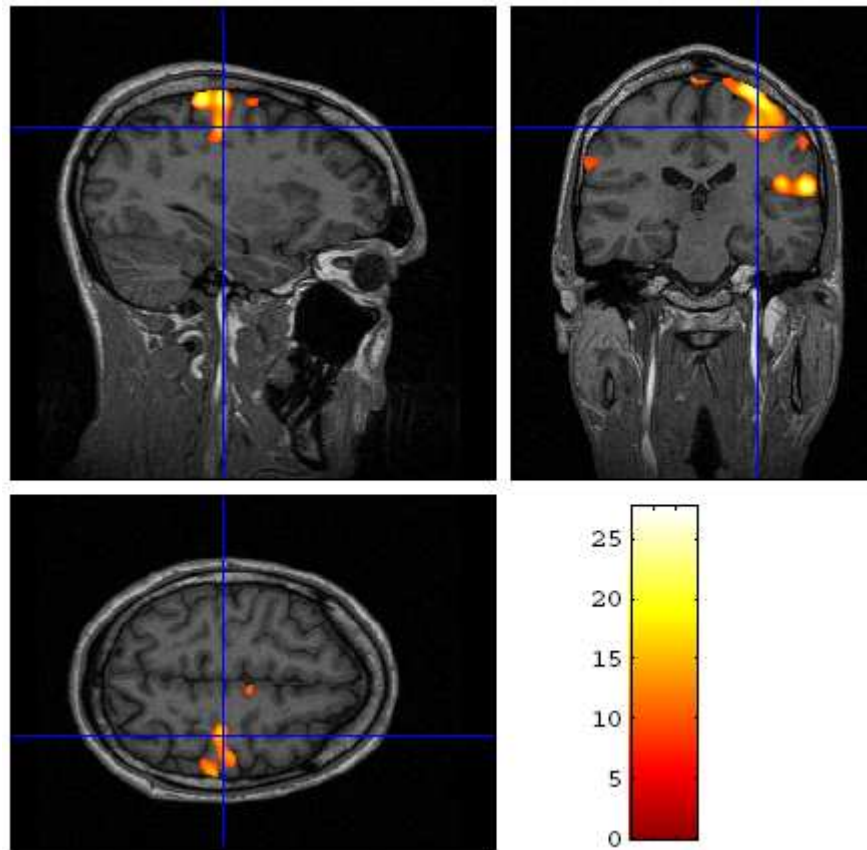


Abb. 16: Darstellung der errechneten Aktivitätslokalisationen im linken Kortex nach elektrischer Stimulation des rechten N. medianus im spm99. Die farbigen Bereiche symbolisieren einen erhöhten Blutfluss. Je weiter die Farbe ins gelb-weiße abweicht, desto wahrscheinlicher ist hier die Aktivität (vergleiche Kap. 2.4.1.2. bezüglich des BOLD-Effektes).

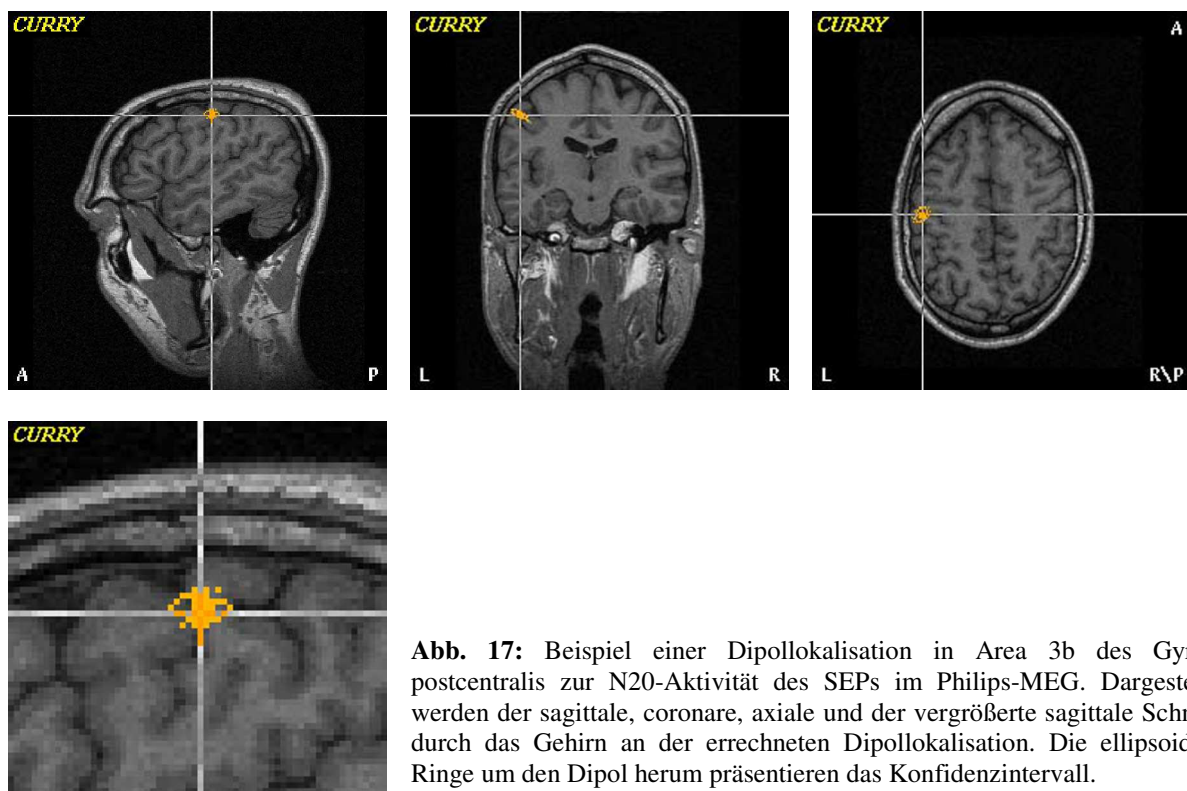


Abb. 17: Beispiel einer Dipollokalisierung in Area 3b des Gyrus postcentralis zur N20-Aktivität des SEPs im Philips-MEG. Dargestellt werden der sagittale, coronare, axiale und der vergrößerte sagittale Schnitt durch das Gehirn an der errechneten Dipollokalisierung. Die ellipsoiden Ringe um den Dipol herum präsentieren das Konfidenzintervall.

Koordinaten im fMRT				Dipol- abstand	Koordinaten, Deviation-Werte, Latenzen der Best-Fit-Werte und SNR-Werte für die N20-Aktivität im Philips-MEG						Koordinatendifferenzen		
Proband	X	Y	Z		X	Y	Z	Deviation	Latenzen	SNR	X	Y	Z
rasc01	42,00	3,00	63,00	12,34	38,10	-8,70	63,50	6,29	20,50	62,80	-3,90	-11,70	0,50
does03	32,00	2,00	65,00	14,43	32,50	-3,80	78,20	3,36	20,00	85,60	0,50	-5,80	13,20
mues06	39,00	3,00	66,00	17,32	47,00	-8,40	55,70	3,87	19,50	76,60	8,00	-11,40	-10,30
ehrc01	40,00	20,00	67,00	21,29	46,60	4,00	79,40	9,75	19,50	70,90	6,60	-16,00	12,40
huor04	33,00	32,00	79,00	9,16	41,70	34,30	80,70	5,35	23,00	94,10	8,70	2,30	1,70
ulle02	40,00	15,00	63,00	9,72	47,90	10,80	66,80	7,11	21,50	33,10	7,90	-4,20	3,80
schs17	33,00	-2,00	52,00	14,68	40,00	-2,20	64,90	6,59	22,00	27,80	7,00	-0,20	12,90
krot01	41,00	17,00	64,00	15,66	53,50	9,20	58,70	6,61	20,50	26,30	12,50	-7,80	-5,30
pfic03	44,00	23,00	40,00	2,24	43,40	23,80	42,00	10,40	20,50	9,80	-0,60	0,80	2,00
Mit-wert.				12,98					20,78	54,11	5,19	-6,00	3,43
St-abwg.				5,49					1,18	30,26	5,30	6,29	8,25

auf Grund Deviation >15% im Philips-MEG ausgeschlossene Messung:

zipm03	49,00	-6,00	70,00	25,30	55,90	15,00	57,70	16,10	25,50	20,10	6,90	21,00	-12,30
goet01	41,00	19,00	75,00	9,78	43,40	13,20	67,50	21,40	25,30	10,50	2,40	-5,80	-7,50

Tab. 2: Darstellung der Messergebnisse für den Vergleich der Dipolkoordinaten aus dem fMRT und dem Philips-MEG. Aufgezeigt sind die Koordinaten XYZ sowie die individuellen Dipolabstände zwischen beiden Untersuchungen und die Koordinatendifferenzen XYZ jeweils in mm, die Deviation-Werte in %, die Latenzen in ms sowie die SNR-Werte. Es erfolgte eine Unterteilung in ausgewertete und ausgeschlossene Messungen. Mit-wert= Mittelwert. St-abwg= Standardabweichung.

Es ergaben sich sowohl im fMRT als auch im Philips-MEG für alle Probanden anatomisch sinnvolle Quellenlokalisationen. Insgesamt zeigte sich im Philips-MEG gegenüber dem fMRT eine Lokalisationsabweichung von im Durchschnitt 5,19mm (σ : 5,30mm) nach links, 6,00mm (σ : 6,29mm) nach ventral und 3,43mm (σ : 8,25mm) nach kranial. Ebenso ergaben sich zwischen beiden Quellenrekonstruktionen individuelle Abstände von 2,24 bis 21,29mm. Damit ließ sich im Philips-MEG die Lokalisation der N20-Dipolquelle der funktionellen Repräsentation des N. medianus im Somatosensorischen Kortex SI in Area 3b im Mittel 12,98mm (σ : 5,49mm) vom Ort der maximalen Aktivität im fMRT, welcher am wahrscheinlichsten Area 3b repräsentiert, entfernt bestimmen.

5.2. Vergleich der Quellenlokalisation im ARGOS 200 Vektor-MKG zum fMRT

Es wurden neun ARGOS 200 Vektor-MKG-Messungen sowie neun fMRT-Untersuchungen betrachtet. Die Daten jeder ARGOS 200 Vektor-MKG-Messung wurden in der m123-Datei als „rohe“ Sensorkoordinatendaten sowie als Umrechnung in die MRT-Raumkoordinaten zur Ermöglichung der Darstellung von Felddarstellungen in der mBxyz-Datei gespeichert. Zusätzlich wurden die aufgezeichneten Daten noch einmal separat als mBz-Datei betrachtet, da dies der einen im Philips-MEG gemessenen Raumrichtung Z entspricht. Für die nachfolgenden Auswertungen wurden nur die mBxyz-Daten aufgeführt, da nur sie die Vorteile einer großen Datenfülle sowie die Möglichkeit der Felddarstellung in sich vereinen. Die Dipollokalisation wurde zum Zeitpunkt des Best-Fit-Wertes für die N20-Komponente des SEPs bestimmt. In den Messungen ließ sich N20 bei allen Probanden nachweisen und lag für mBxyz-ARGOS zwischen 19,50 und 29,30ms. Die Quellenlokalisation erfolgte im ARGOS 200 Vektor-MKG ebenfalls mit der im Kap. 4 beschriebenen Datenverarbeitung und für das fMRT mittels der in Kap. 5.1. beschriebenen Vorgehensweise. Dabei ergaben sich sowohl im fMRT als auch in der mBxyz-ARGOS 200 Vektor-MKG-Messung für alle Probanden anatomisch sinnvolle Quellenlokalisationen. Insgesamt zeigte sich im ARGOS 200 Vektor-MKG gegenüber dem fMRT eine Lokalisationsabweichung von im Durchschnitt 5,63mm (σ : 4,12mm) nach links, 8,83mm (σ : 11,53mm) nach ventral und 7,63mm (σ : 6,03mm) nach kranial. Ebenso ergaben sich zwischen beiden Quellenrekonstruktionen individuelle Abstände von 8,06 bis 32,17mm. Damit ließ sich im ARGOS 200 Vektor-MKG die Lokalisation der N20-Dipolquelle der funktionellen Repräsentation des N. medianus im Somatosensorischen Kortex SI in Area 3b 17,05mm (σ : 6,95mm) vom Ort der maximalen Aktivität im fMRT,

welcher am wahrscheinlichsten Area 3b repräsentiert, entfernt bestimmen. Die Abb. 18 und 19 zeigen beispielhaft von einem Probanden zum einen das Endergebnis der spm99-Berechnungen und zum anderen deren Kombination mit den MEG-Daten zur Dipollokalisierung im Curry[®] 4.6. Die zugrunde liegenden Daten sind in Tab. 4 aufgeführt.

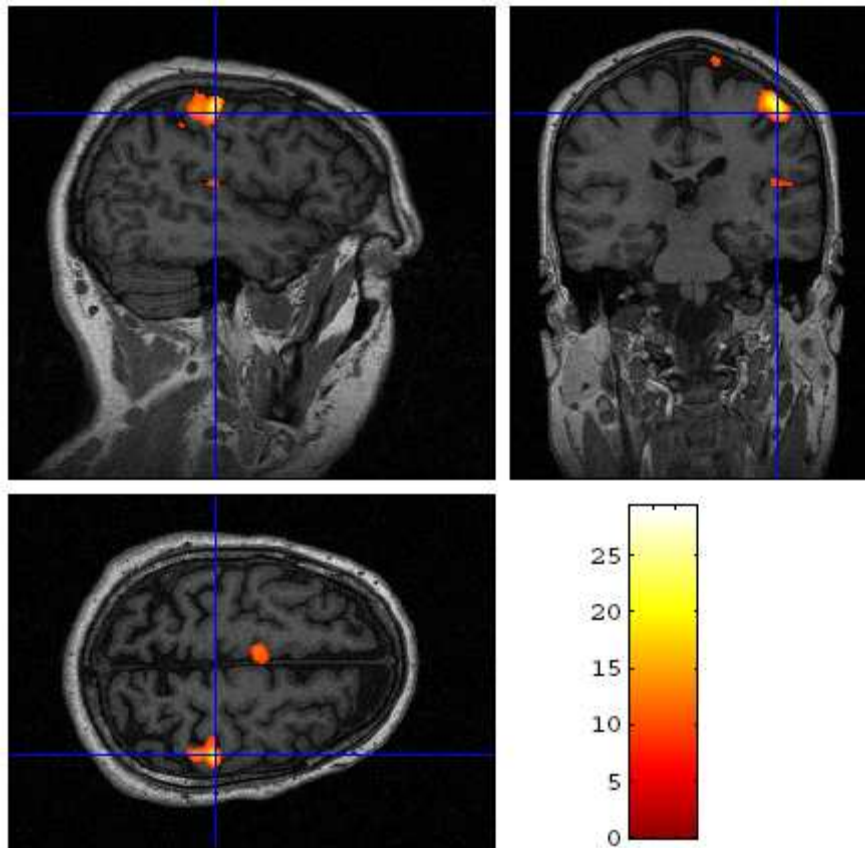


Abb. 18:

Darstellung der errechneten Aktivitätslokalisationen im linken Kortex nach elektrischer Stimulation des rechten N. medianus im spm99. Die farbigen Bereiche symbolisieren einen erhöhten Blutfluss. Je weiter die Farbe ins gelb-weiß abweicht, desto wahrscheinlicher ist hier die Aktivität (vergleiche Kap. 2.4.1.2. bezüglich des BOLD-Effektes).

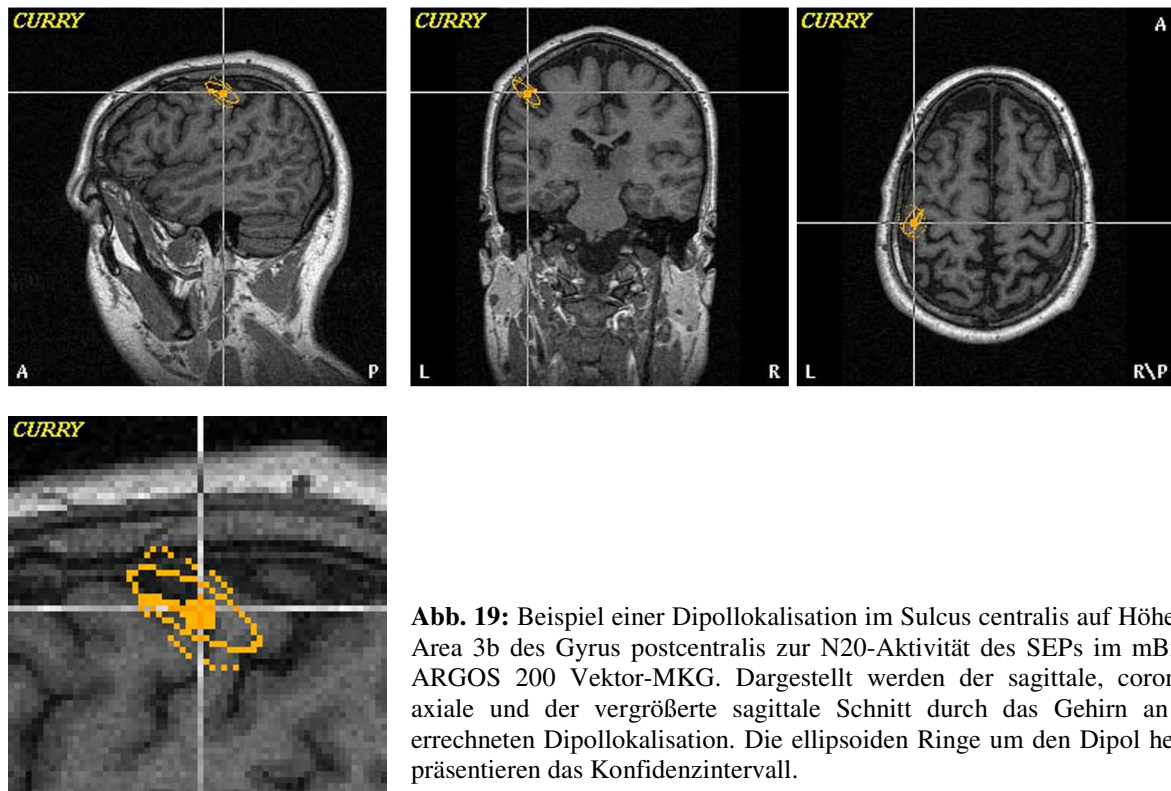


Abb. 19: Beispiel einer Dipollokalisierung im Sulcus centralis auf Höhe der Area 3b des Gyrus postcentralis zur N20-Aktivität des SEPs im mBxyz-ARGOS 200 Vektor-MKG. Dargestellt werden der sagittale, coronare, axiale und der vergrößerte sagittale Schnitt durch das Gehirn an der errechneten Dipollokalisierung. Die ellipsoiden Ringe um den Dipol herum präsentieren das Konfidenzintervall.

Hinsichtlich der Genauigkeit beider Methoden und ihrer Präzision konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Es muss also davon ausgegangen werden, dass beide Messsysteme annähernd identisch in ihrer Genauigkeit der Quellenrekonstruktion sind (vgl. Tab. 3).

Korrelationen bei gepaarten Stichproben				
		N	Korrelation	Signifikanz
Paaren 1	fMRT-ARGOS & fMRT-Philips	7	-,493	,261

Tab. 3: Korrelationstest zwischen Philips-fMRT und ARGOS-fMRT.

Koordinaten im fMRT				Dipol- abstand	Koordinaten, Deviation, Latenzen der Best-Fit-Werte und SNR-Werte für die N20-Aktivität im mBxyz-ARGOS								Koordinatendifferenzen		
Proband	X	Y	Z		X	Y	Z	Deviation	Latenzen	SNR-mBx	SNR-mBy	SNR-mBz	X	Y	Z
does03	32,00	2,00	65,00	16,58	36,70	12,20	77,20	20,40	22,40	20,80	18,70	20,00	4,70	10,20	12,20
mues06	39,00	3,00	66,00	19,55	43,90	-15,90	65,00	14,12	24,40	8,70	7,30	7,60	4,90	-18,90	-1,00
ehrc01	40,00	20,00	67,00	13,35	52,90	22,10	69,70	18,75	25,40	10,70	10,00	10,00	12,90	2,10	2,70
zipm03	49,00	-6,00	70,00	10,86	47,70	-13,00	78,20	18,55	19,50	6,70	8,30	8,80	-1,30	-7,00	8,20
huor04	33,00	32,00	79,00	32,17	41,60	2,80	89,40	15,27	25,40	13,10	10,90	17,60	8,60	-29,20	10,40
schs17	33,00	-2,00	52,00	17,92	41,30	-9,50	66,00	21,04	29,30	9,50	8,40	7,50	8,30	-7,50	14,00
pfic03	44,00	23,00	40,00	20,40	46,40	11,10	56,40	24,16	24,40	11,00	12,60	13,40	2,40	-11,90	16,40
rasc01	42,00	3,00	63,00	14,57	45,30	-10,70	66,70	16,67	25,40	16,90	15,90	19,10	3,30	-13,70	3,70
ulle02	40,00	15,00	63,00	8,06	46,90	11,40	65,10	15,12	26,30	11,40	17,60	20,80	6,90	-3,60	2,10
Mit-wert				17,05					24,72	12,09	12,19	13,87	5,63	-8,83	7,63
St-abwg				6,95					2,69	4,34	4,26	5,56	4,12	11,53	6,03

auf Grund Deviation >25% im mBxyz-ARGOS ausgeschlossene Messungen:

goet01	41,00	19,00	75,00	15,60	43,30	15,40	60,00	30,25	26,30	8,40	17,50	14,10	2,30	-3,60	-15,00
krot01	41,00	17,00	64,00	12,53	41,30	17,80	51,50	25,08	23,40	7,90	8,90	9,00	0,30	0,80	-12,50

Tab. 4: Darstellung der Messergebnisse für den Vergleich der Dipolkoordinaten aus dem fMRT und dem mBxyz-ARGOS. Aufgezeigt sind die Koordinaten XYZ sowie die individuellen Dipolabstände zwischen beiden Untersuchungen und die Koordinatendifferenzen XYZ jeweils in mm, die Deviation-Werte in %, die Latenzen in ms sowie die SNR-Werte. Es erfolgte eine Unterteilung in ausgewertete und ausgeschlossene Messungen. Mit-wert= Mittelwert. St-abwg= Standardabweichung.

5.3. Vergleich der Quellenlokalisation im ARGOS 200 Vektor-MKG zum Philips-MEG

Für den Vergleich der Dipollokalisationen mittels der beiden verschiedenen Messsysteme mussten drei Messungen auf Grund zu hoher Deviationwerte von den Betrachtungen ausgeschlossen werden. Tab. 5 zeigt die entsprechenden Daten.

Es ließen sich Lokalisationsdifferenzen im mBxyz-ARGOS gegenüber dem Philips-MEG von 2,23mm (σ : 3,60mm) nach links, 3,29mm (σ : 15,88mm) nach ventral sowie 3,04mm (σ : 7,61mm) weiter kranial nachweisen. Die individuellen Dipolabstände zwischen beiden Untersuchungen bewegten sich zwischen 2,06 und 35,66mm und damit im Mittel bei 15,02mm (σ : 9,67mm).

5.4. Quellenlokalisation in Area 1 im ARGOS 200 Vektor-MKG

In den Kap. 5.1. und 5.2. konnte gezeigt werden, dass die N20-Komponente des SEPs wie in der Literatur beschrieben von einem dipolaren Feldbild und einem tangentialen Dipol an sich ausreichend erklärt wird [vergleiche Buchner et al. 1994]. Jedoch wurde vielfach die Hypothese aufgestellt, dass neben dem tangentialen Dipol auch ein kleinerer radial orientierter Dipol an ihr beteiligt sei [vergleiche Wood et al. 1985 und Funke et al 1997]. Mit Hilfe des ARGOS 200 Vektor-MKGs konnte nun erstmals mittels magnetenzephalographischer Messungen für den Zeitraum 20-30ms nach Stimulation des N. medianus dieser zusätzliche Einfluss einer radialen Dipolkomponente nachgewiesen werden. Hierfür wurden alle elf Messungen betrachtet.

Die Feldbilder der Sensoren-Raumrichtungen X,Y und Z zeigten bei fast allen Probanden die erwarteten Konfigurationen: für die Feldbilder der Sensoren-Raumrichtungen X und Y wurden jeweils drei bis vier Feldmaxima und für den Z-Sensor im optimalen Falle ein unipolares und ansonsten durch die vorhandene Sensorrestkipfung ein dipolares Feldbild erwartet. Dies ist exemplarisch in Abb. 15 dargestellt. Für die Verifizierung der radialen Dipolkomponente mussten für jeden Probanden jeweils der tangentielle und der radiale Dipolanteil separat aus der mBxyz-ARGOS Datei gemäß der in Kap. 4 aufgeführten Vorgehensweise berechnet werden.

Koordinaten, Deviation und SNR-Werte für die N20-Aktivität im Philips-MEG						Dipol- abstand	Koordinaten, Deviation und SNR-Werte für die N20-Aktivität im mBxyz-ARGOS							Koordinatendifferenzen		
Proband	X	Y	Z	Deviation	SNR		X	Y	Z	Deviation	SNR-mBx	SNR-mBy	SNR-mBz	X	Y	Z
does03	32,50	-3,80	78,20	3,36	85,60	16,57	36,70	12,20	77,20	20,40	20,80	18,70	20,00	4,20	16,00	-1,00
mues06	47,00	-8,40	55,70	3,87	76,60	12,34	43,90	-15,90	65,00	14,12	8,70	7,30	7,60	-3,10	-7,50	9,30
ehrc01	46,60	4,00	79,40	9,75	70,90	21,48	52,90	22,10	69,70	18,75	10,70	10,00	10,00	6,30	18,10	-9,70
huor04	41,70	34,30	80,70	5,35	94,10	32,68	41,60	2,80	89,40	15,27	13,10	10,90	17,60	-0,10	-31,50	8,70
schs17	40,00	-2,20	64,90	6,59	27,80	7,50	41,30	-9,50	66,00	21,04	9,50	8,40	7,50	1,30	-7,30	1,10
rasc01	38,10	-8,70	63,50	6,29	62,80	8,13	45,30	-10,70	66,70	16,67	16,90	15,90	19,10	7,20	-2,00	3,20
ulle02	47,90	10,80	66,80	7,11	33,10	2,06	46,90	11,40	65,10	15,12	11,40	17,60	20,80	-1,00	0,60	-1,70
pfic01	43,40	23,80	42,00	10,40	9,80	19,43	46,40	11,10	56,40	24,16	11,00	12,60	13,40	3,00	-12,70	14,40
Mit-wert					57,59	15,02					12,76	12,68	14,50	2,23	-3,29	3,04
St-abwg					30,37	9,67					4,11	4,28	5,59	3,60	15,88	7,61

auf Grund Deviation >15% im Philips-MEG und/oder >25% im mBxyz-ARGOS ausgeschlossene Messungen:

krot01	53,50	9,20	58,70	6,61	26,30	16,57	41,30	17,80	51,50	25,08	7,90	8,90	9,00	-12,20	8,60	-7,20
goet01	43,40	13,20	67,50	21,40	10,50	7,82	43,30	15,40	60,00	30,25	8,40	17,50	14,10	-0,10	2,20	-7,50
zipm01	55,90	15,00	57,70	16,10	20,10	35,66	47,70	-13,00	78,20	18,55	6,70	8,30	8,80	-8,20	-28,00	20,50

Tab. 5: Darstellung der Messergebnisse für den Vergleich der Dipolkoordinaten aus dem Philips-MEG und dem mBxyz-ARGOS. Aufgezeigt sind die Koordinaten XYZ sowie die individuellen Dipolabstände zwischen beiden Untersuchungen und die Koordinatendifferenzen XYZ jeweils in mm, die Deviation-Werte in % sowie die SNR-Werte. Es erfolgte eine Unterteilung in ausgewertete und ausgeschlossene Messungen. Mit-wert= Mittelwert. St-abwg= Standardabweichung.

Anhand der jeweiligen XYZ-Vektoren der Dipollokalisierungen wurde dann der dazwischen liegende Dipolabstand berechnet, um hierdurch einschätzen zu können, ob die Abstände zwischen dem Area 3b repräsentierenden tangentialen und dem Area 1 repräsentierenden radialen Dipol anatomisch möglich und zudem sinnvoll sind. Hierbei sind im Hinblick auf anatomische Variationen Abstände um 10mm +/- 2-3mm zu erwarten. Anhand der Dipolausrichtungskoordinaten wurde schließlich der zwischen den Dipolen liegende Winkel berechnet. Hierbei ist ebenso im Hinblick auf anatomische Variationen ein Winkel von etwa 90° +/- 20-30° zu erwarten. Die entsprechenden Daten sind in Tab. 6 aufgelistet. Es finden sich bei sechs Probanden Dipolabstände im Rahmen der erwarteten 10mm +/- 2-3mm. Bei sieben Probanden finden sich dazwischen liegende Winkel im Rahmen der erwarteten 90° +/- 20-30°, wobei sechs im Bereich von 80-100° und damit annähernd senkrecht zur tangentialen Dipolkomponente der N20-Aktivität des SEP liegen. Allerdings liegen nur bei fünf Probanden beide Werte im anatomisch sinnvollen Wertebereich. Nichtsdestotrotz ist es somit erstmals und zudem gleich mehrfach gelungen, die radiale Dipolkomponente der P22-Aktivität der SEPs im Rahmen der Bestimmung der funktionellen Repräsentation des N. medianus im Somatosensorischen Kortex SI magnetenzephalographisch zu registrieren und in entsprechendem Abstand und Winkel zur tangentialen Dipolkomponente der N20-Aktivität zu lokalisieren. Die jeweiligen Probandenmessungen sind in Tab. 6 mit einem Sternchen markiert.

Auf der in der Innenseite der Rückseite befindlichen DVD befinden sich im Ordner data_exp die Messdaten für das Philips- sowie ARGOS-System jeweils separat in einem Unterordner, im Ordner data_loc befinden sich die pom-files für beide Messungen sowie im Ordner nmrdat die fMRT mit den anatomischen MRT-Sequenzen.

Proband	Dipollokalisation_tangential			Dipollokalisation_radial			Dipolabstand
	X	Y	Z	X	Y	Z	
ehrc01	52,90	22,10	69,70	54,09	26,79	65,26	6,57
pfic01*	46,40	11,10	56,40	40,81	2,49	54,35	10,47
ulle02	46,90	11,40	65,10	52,30	16,60	65,50	7,51
huor04	41,60	2,80	89,40	27,40	19,80	100,30	24,69
does03	36,70	12,20	77,20	30,12	21,60	67,56	14,99
mues06*	43,90	-15,90	65,00	48,72	-23,61	59,22	10,77
schs17*	41,30	-9,50	66,00	43,40	-14,40	60,30	7,80
goet01*	43,30	15,40	60,00	44,68	6,85	63,93	9,51
krot01	41,30	17,80	51,50	33,96	19,38	66,12	16,43
rasc01*	45,30	-10,70	66,70	38,43	-13,58	74,23	10,59
zipm01	47,70	-13,00	78,20	37,72	-18,19	87,65	14,69

Proband	Dipolausrichtung_tangential			Dipolausrichtung_radial			Winkel
	X	Y	Z	X	Y	Z	
ehrc01	-0,32	-0,86	0,38	-0,90	-0,42	0,08	46,67
pfic01	-0,59	-0,80	-0,04	0,64	-0,33	0,69	98,34
ulle02	-0,13	-0,79	0,60	-0,35	0,72	-0,59	151,50
huor04	-0,21	-0,98	-0,01	0,45	-0,08	0,89	91,75
does03	0,57	-0,09	0,81	0,59	-0,04	0,81	3,03
mues06	-0,45	-0,89	0,00	-0,82	0,27	-0,51	82,63
schs17	-0,48	-0,87	-0,09	0,75	-0,49	0,45	88,84
goet01	-0,48	-0,77	0,42	0,80	-0,17	0,58	90,86
krot01	-0,27	-0,90	0,35	-0,34	0,38	-0,86	123,09
rasc01	-0,41	-0,90	-0,15	-0,22	0,76	-0,61	120,25
zipm01	-0,51	-0,73	0,45	0,47	0,01	0,88	81,54

Tab. 6: Angegeben sind im oberen Tabellenabschnitt für jeden Probanden die XYZ-Koordinaten des tangentialen und radialen Dipols sowie der Dipolabstand zwischen diesen jeweils in mm. Dementsprechend sind im unteren Tabellenabschnitt für jeden Probanden die Ausrichtungen des tangentialen und radialen Dipols aufgezeigt, auf deren Grundlage dann der dazwischen liegende Winkel berechnet wurde. *: Probandenmessungen bei denen der Dipolabstand sowie der dazwischen liegende Winkel im anatomisch sinnvollen Bereich liegen.

6. DISKUSSION

6.1. Stellungnahme zu den einzelnen Hypothesen

Die 1. Hypothese, dass die tangentielle Dipolquelle der N20-Aktivität der funktionellen N. medianus Repräsentation in Area 3b des linken somatosensorischen Kortex SI nach elektrischer Stimulation des rechten N. medianus mit Hilfe des konkav geformten Philips-MEG und seiner planar angeordneten, zur Detektion einer Raumrichtung befähigten, Messantennen mit maximal 10mm Abweichung vom Ort der maximalen Area 3b Aktivität im fMRT lokalisiert werden kann, konnte nicht bestätigt werden. Es zeigte sich im Mittel eine um knapp 30% größere Abweichung, nämlich 12,98mm wobei die Abweichungen vornehmlich nach links-ventral-kränial tendierten. Zwar konnte bei drei Probanden eine Abweichung von weniger als 10mm nachgewiesen (2,29; 9,16 und 9,72mm) und somit die Hypothese für 30% der Probanden bestätigt werden, aber bei der Mehrheit der Probanden lagen die Abweichungen deutlich über 10mm (12,34 bis 21,29mm). Nichts desto trotz liegt die durchschnittliche Dipolabstandsdifferenz im Rahmen der in der Literatur vorberichteten Werte, so dass diese Werte zwar bestätigt aber nicht verbessert werden konnten. Die Ursachen hierfür werden in den folgenden Unterkapiteln diskutiert.

Die 2. Hypothese, dass die tangentielle Dipolquelle der N20-Aktivität der funktionellen N. medianus Repräsentation in Area 3b des linken somatosensorischen Kortex SI nach elektrischer Stimulation des rechten N. medianus mit Hilfe des drei Raumrichtungen detektierenden Messsystems ARGOS 200 Vektor-MKG mit durchschnittlich weniger Abweichung vom Ort der maximalen Area 3b Aktivität im fMRT lokalisiert werden kann als mittels des eine Raumrichtung detektierenden Messsystems Philips-MEG konnte nicht bestätigt werden. Die mittlere Dipolabstandsdifferenz lag bei 17,05mm. Einzig eine Messung (8,06mm) von neun betrachteten und elf Gesamtmessungen konnte dieses Kriterium erfüllen und muss deshalb wohl leider als Zusammenkommen günstiger Einflussvariablen betrachtet werden. Die Ursachen hierfür werden in den folgenden Unterkapiteln diskutiert.

Bezüglich der 3. Hypothese kann festgehalten werden, dass es mittels vektorieller magnetenzephalographischer Messungen erstmalig gelang eine direkte Registrierung und

Lokalisation der radialen Dipolquelle der P22-Aktivität der SEP im Somatosensorischen Kortex SI in Area 1 vorzunehmen.

Hinsichtlich der statistischen Auswertungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Genauigkeit und Präzision beider Messsysteme.

Da die vorliegende Arbeit aus einer Vielzahl von Teilschritten besteht, sollen im folgenden zum einen noch einmal gesondertes Augenmerk auf die Bestimmung und Lokalisation der radialen Dipolquelle der P22-Aktivität der frühen SEP sowie zum anderen mögliche Fehlerquellen sowie kritische Punkte analysiert und diskutiert werden, um so die Lokalisationsunterschiede zwischen den einzelnen Methoden näher differenzieren zu können.

6.2. Radiale Dipolkomponente

Im Allgemeinen wird in der Literatur davon gesprochen, dass mittels der MEG nur tangentiale Dipolquellen dargestellt werden können, da die Methodik der MEG gegenüber radialen Komponenten unempfindlich und die Darstellung derer der EEG vorbehalten sei. Richtigerweise ist es allerdings so, dass die MEG radialen Komponenten gegenüber nur eine geringere Sensitivität aufweist als tangentialen gegenüber, sie aber rein prinzipiell auch registrieren kann [Goldenholz et al. 2009 und Haueisen 2002]. Schon 1988 führten Melcher und Cohen eine tierexperimentelle Studie zur unterschiedlichen Empfindlichkeit des MEG gegenüber radialen und tangentialen Dipolquellen durch. Dabei stellten sie fest, dass die radialen Dipolquellen außerhalb des Kopfes ebenso ein magnetisches Signal erzeugen wie die tangentialen, das Feld jedoch um den Faktor sechs bis zehn schwächer ist als das aus einer tangentialen Dipolquelle resultierende [Melcher und Cohen 1988; Cohen et al. 1990 und Cohen und Cuffin 1991]. In experimentellen sowie simulierten Studien konnte dies bestätigt werden [Haueisen et al. 1995]. Baule und McFee erkannten, dass ein radialer Dipol in einer perfekten Kugel kein äußerlich messbares Magnetfeld erzeugt, wohl aber in einer imperfekten Kugel wie der Kopf sie darstellt [Baule und McFee 1965]. Jedoch wurden für all diese Studien lediglich so genannte Ein-Komponenten-Messsysteme verwendet. Die technische Weiterentwicklung hin zu so genannten Drei-Komponenten-Messsysteme, welche zur vollständigen vektoriellen Messung des Magnetfeldes befähigt sind, soll nun auch die direkte

magnetenzephalographische Detektion und Lokalisation von radial orientierten Dipolquellen ermöglichen [Muluaka et al. 1997]. In Simulationen sowie auch Probemessungen konnte gezeigt werden, dass der Informationsinhalt von Messungen, welche mit vektoriell arbeitenden Biomagnetometern durchgeführt wurden, bedeutend größer ist als jener mit Standard-Biomagnetometern erhaltene [Arturi et al. 2004; Kim et al. 2004 und Kobayashi und Uchikawa 2001]. Dies gilt für die Magnetenzephalographie ebenso wie für die Magnetkardiographie [Uchikawa et al. 2004]. Ein Beispiel für ein Drei-Komponenten-Messsystem ist das ARGOS 200 Vektor-MKG der Firma ATB, Italien. Die orthogonal zueinander stehenden, pyramidenartig angeordneten 3-teiligen Sensoren des ARGOS 200 Vektor-MKGs sind in der Lage alle drei Raumkomponenten zu messen. Dadurch ist es in dieser Arbeit erstmals gelungen radial orientierte Dipolquellen magnetenzephalographisch nachzuweisen. Im Laufe der Zeit konnte die Generierung dieser radialen Dipolquelle der P22-Aktivität der frühen SEP zugewiesen und auf der Krone des präzentralen (auf Grundlage von Daten die von der Kopfhaut abgeleitet wurden) bzw. postzentralen (auf Grundlage epicortical abgeleiteter Daten) Gyrus lokalisiert werden [Allison et al. 1991a und Desmedt 1988]. Auch andere Autoren vermuteten eine radiale Dipolquelle in Area 1, allerdings zum Zeitpunkt P27 [Desmedt und Tomberg 1989; Rossini et al. 1989; Reilly et al. 1992 und Cheron und Borenstein 1992]. Demgegenüber konnte in einer Studie von Buchner gezeigt werden, dass um die 20.ms des SEPs nach Medianusreizung ein eindeutig dipolares und um die 22.ms ein monopolarer Feldbild vorherrscht. Insgesamt konnte mit Hilfe eines „fixed dipole“ die Aktivität P22 nach Medianusreizung auf einen Hirnstamm-, einen tangentialen und einen radialen Dipol eingegrenzt und somit die Annahme einer radialen Quelle zum Zeitpunkt P22 bestärkt werden [Buchner et al. 1994]. 1997 wurde im Biomagnetischen Zentrum Jena mit Hilfe der Komponentenanalyse bestätigt, dass ein Dipol ausreicht, um das magnetische Feld der N20-Aktivität der frühen SEP zu erklären. Dabei handelte es sich um einen in Area 3b des somatosensorischen Kortex lokalisierten tangentialen Dipol. Jedoch wurde auch eine 2. Komponente herausgefiltert, welche die Autoren erneut dazu veranlasste anzunehmen, dass zusätzlich ein 2. allerdings radial orientierter Dipol zu diesem Zeitpunkt existiert. Auf Grund der ungünstigen SNR-Werte der Messungen konnte jedoch kein 2. plausibler und zu dem noch radialer Dipol von den Autoren berechnet werden [Funke et al. 1997]. Dem entspricht auch eine Studie von Wood, in der er zu der Überzeugung kam, dass die Aktivitätsformen der magnetischen und elektrischen Quellen identisch sein müssten, wenn nur eine tangentiale Dipolquelle im Zeitbereich von 20 bis 30ms nach Medianusstimulation aktiv wäre. Da die Aktivitätsformen aber nur sehr ähnlich und nicht identisch waren, müsse also zusätzlich zur

Area 3b Quelle eine kleinere radial orientierte Quelle im somatosensorischen oder motorischen Kortex aktiv sein [Wood et al. 1985].

6.3. Methodische Ursachen von Lokalisationsabweichungen

a) elektrische Reizapplikation des rechten N. medianus

Es wurde die elektrische Reizung des rechten N. medianus gewählt, da dieser Nerv zum einen anatomisch gut zugänglich, somit leicht reizbar und schon vielfach untersucht ist und er zum anderen eine höhere Reizantwort aufzeigt als andere Armnerven. Dabei verhinderte die unregelmäßige Reizapplikation eine Habituation des SEPs [vergleiche Stöhr et al. 1989]. In der Literatur zeigten sich zudem Hinweise, dass nach Reizung des rechten N. medianus die Amplituden der N20-Komponente in der linken Hemisphäre signifikant größer sind als in der rechten Hemisphäre nach Reizung des linken N. medianus. Dies trifft vor allem zu, wenn es sich, wie bei 10 der 11 Probanden, um Rechtshänder handelt [vergleiche Jung et al. 2003].

b) Philips-MEG-Messung

Magnetenzephalographische Messungen verbunden mit anschließenden Quellenrekonstruktionen stellen ein sehr komplexes Verfahren dar mit schwer erfassbaren zufälligen Fehlern, wie sie durch die trotz aller Sorgfalt mitunter schwierige Handhabung der großen Datenmengen und der Komplexität der Untersuchungen zu Stande kommen können. Dabei sind vor allem die grundsätzliche Problematik des inversen Problems, das Datenverarbeitungsprozedere und anatomische Besonderheiten einzelner Probanden zu bedenken. Das gemeinsame Einwirken dieser verschiedenen Faktoren kann dabei zu einer gegenseitigen Verstärkung bzw. auch zur gegenseitigen Auslöschung führen. Dies erklärt die Schwankungsbreite der Ergebnisse. Z.B. können schon minimale Bewegungen seitens der Probanden während der Digitalisierung der Landmarken bzw. während der Messungen selbst (z.B. durch atmen und die mitunter anstrengende Körperhaltung) sowie ein minimales verrutschen der aufgeklebten Lokalisationsspulen während der Positionierung des Kryostaten eine punktgenaue Lokalisierungen der anatomischen und funktionellen Landmarken verhindern. Dies wiederum führt später zum verfälschten aufeinander legen der MEG- und MRT-Koordinatensysteme und somit zu Verschiebungen des Quellenrekonstruktionsortes in deren Folge die Dipollokalisierungen verfälscht wiedergegeben werden. In der vorliegenden Arbeit lagen die Landmarkendifferenzen zwischen 1,5 und 5,5mm. Dies entspricht einer Studie von Funke et al. zum Vergleich der Lokalisationsgenauigkeit von EEG und MEG

bezüglich der N20-Komponente des SEPs, welche eine Abweichung von 2 bis 5mm bei Verwendung von 4 Landmarken aufzeigt und somit Ergebnisse von Stefan et al., der durchschnittlich 3mm Abweichung erzielte, bestätigt [Funke et al. 1997 und Stefan et al. 1993]. Dieser Standard setzt jedoch einiges an Übung voraus, da die korrekte Position des Polhemus-Taststiftes, die Auswahl von im MRT gut auffindbarer anatomischer Punkte am Ohr sowie die jeweilige Kopfhaltung des Probanden im MRT-Schnittbild entscheidende Einflussgrößen darstellen. Um eine Genauigkeitserhöhung zu erreichen, wäre es denkbar auf der gesamten Kopfoberfläche Fixpunkte zu verwenden und diese anschließend der segmentierten MRT-Kopfoberfläche numerisch zuzuordnen. Eine andere Schwierigkeit stellen Augenartefakte dar. Der Bulbus oculi bildet mit seiner Elektrolytverteilung einen relativ starken elektrischen Dipol. Augenbewegungen während der MEG-Messungen können zu Signalbeeinträchtigungen führen und wurden deshalb mittels der Datenanalyse unterdrückt. Als systemische Probleme sind Rauschen um das MEG herum, welches sich zwar mittels Abschirmkammer verringern, jedoch nie völlig unterdrücken lässt, sowie Modellfehler, die in Unterschieden zwischen der komplexen Kopfgeometrie und den zur Darstellung genutzten vereinfachten Modellen (z.B. eine perfekte Kugel) begründet sind, zu nennen. Um diese Störfaktoren bzw. Einflussgrößen zu verringern bzw. zu vermeiden, wurden zum einen eine passive Abschirmung der Kammer sowie spezielle Messantennen und zum anderen zur Dipollokalisierung ein BEM-Modell anstatt eines Kugelmodells verwendet.

c) ARGOS 200 Vektor-MKG-Messung

Magnetenzephalographische Messungen mittels des ARGOS 200 Vektor-MKG beinhalten prinzipiell die gleichen Fehlerquellen wie die Philips-MEG-Messungen. Entscheidender Unterschied war jedoch, dass nicht fünf Lokalisationsspulen mit Elektrodenpaste auf die Kopfhaut aufgeklebt sondern eine T-förmige Positionierspuleneinheit mit Strumpfbinden und Klebeband am Kopf befestigt wurde. Daraus ergab sich eine instabile Positionierung der Spuleneinheit in Bezug auf den Probandenkopf sowie zur Kryostatoberfläche. Zusätzlich ist jede Kopfform anatomisch anders gewölbt und damit der Winkel zwischen Kopf-Positionierspuleneinheit-Kryostatoberfläche von Proband zu Proband unterschiedlich. Die flache Sensoroberfläche des Gerätes passt sich den Kopfformen jedoch nicht an, so dass die Positionierung des Kryostaten auf theoretischer und praktischer Erfahrung basierte und nur zentral gelegene Sensoren nahe an der zu messenden Quelle lagen während weiter peripher gelegene einen größeren Abstand zur Quelle aufwiesen. Daraus ergaben sich hohe Konfidenzvolumina, was wiederum dafür spricht, dass das zu messende Signal zu schwach

bzw. der Sensor-Quellenabstand zu groß war. Weiterhin erschwerte diese Spulenform das Digitalisieren der funktionellen Landmarken, da dem mittels des Polhemus-Stiftes ausgeübten Druck auf den Landmarkenpunkt kein Widerstand durch z.B. den Kopf entgegengesetzt wurde. Zwar wurde versucht das Positionier- sowie Digitalisierungsverfahren zu standardisieren und an das bewährte Philips-MEG-Verfahren anzupassen, doch muss festgehalten werden, dass diese Methode nach wie vor nicht ausgereift ist und die flache Sensoroberfläche nun einmal speziell für die Messung kardialer biomagnetischer Felder entwickelt wurde. Mehr praktische Übung im Anbringen der Positionierspuleneinheit und der Kryostatpositionierung würden mit Sicherheit zu einer Verbesserung im Sinne von erhöhter Lokalisationsgenauigkeit führen.

Zur Durchführung der Vergleiche mussten die Sensorrohdaten m123 in das MRT-Raumkoordinatensystem mBxyz umgerechnet werden. Daraus ergaben sich zusätzliche Abweichungen [vergleiche hierzu auch Liehr 2008].

d) MRT

Die größte Fehlerquelle in den MRT-Untersuchungen stellen Probandenbewegungen und hier vor allem durch atmen und schlucken verursachte Kopfbewegungen dar. Seitens der Probanden wurden jedoch auch das an sich laute Betriebsgeräusch des MRT-Scanners, unerwartete Geräuschveränderungen sowie das Einsetzen der Reizapplikation als Ursachen von Bewegungen angegeben.

e) fMRT

Die Ursachen der festgestellten Lokalisationsunterschiede im Vergleich der beiden magnetenzephalographischen Messungen mit dem fMRT liegen in den im Kap. 6.1. beschriebenen und trotz aller Sorgfalt möglichen zufälligen Fehlern und verfahrensbedingten Ungenauigkeiten. Die grundlegende Ursache von Lokalisationsunterschieden zwischen MEG und fMRT ist jedoch die unterschiedliche Basis der Datengewinnung: während das MEG direkt die neuronale Aktivität im Kortex misst, zeigt das fMRT die indirekten Folgen davon auf, nämlich den erhöhten Blutfluss in Blutgefäßen in den Hirnfurchen, ermittelt anhand erhöhter Sauerstoffausschöpfung [Sanders et al. 1993 und Kassubek et al. 1997]. Hinzukommt, dass es sich bei einem einzelnen punktförmigen Dipol immer nur um ein Modell für ein komplexes Muster neuronaler Aktivität handelt, welche sich innerhalb einiger cm^3 Kortex abspielt. Zusätzliche Lokalisationsabweichungen entstehen durch die Art der Aufzeichnung und Darstellung der MRT-Daten. Die verwendete Schichtdicke von 3mm

ergibt ein Auflösungsvermögen von nur 27mm³, eine dünnere Schnittdicke würde für diese Untersuchungsart jedoch zu einer Verschlechterung des Signal-Rauschverhältnisses und dadurch zu einer schlechteren Auflösung sowie in folge dessen zu einer deutlichen Verlängerung der Untersuchungszeit führen, um dann mittels Erhöhung der Mittelungszahlen trotzdem brauchbare Ergebnisse erhalten zu können. Deshalb stellen diese 3mm dicken Schichten einen akzeptablen Kompromiss dar. Alles in allem lassen sich die Abweichungen auf etwa 2-5mm beim aufeinander legen der MRT- und MEG-Koordinatensysteme, auf anatomisch begründete 2-3mm Unterschied in der Aktivitätslokalisierung der fMRT- und MEG-Daten sowie etwa 3mm in den MRT-Darstellungen eingrenzen. Damit lassen sich etwa 4-11mm Lokalisationsdifferenz verfahrensbedingt erklärbar. Diese auch in der vorliegenden Arbeit zum Teil erreichte Größenordnung ist zwar leider nicht zufrieden stellend, entspricht jedoch den in der Literatur angegebenen Lokalisationsabständen von wenigen mm bis hin zu 1cm.

f) Äußere Form der Messeinheit

Biomagnetische Felder sind extrem klein und nehmen mit größer werdendem Abstand von der Quelle weiter ab. Daher ist es sinnvoll für die jeweils zu messende Körperoberfläche entsprechend angepasste Oberflächenformen der Messeinheit zu verwenden. Für Schädelmessungen dementsprechend gewölbte sowie für Thoraxmessungen flache Formen. In dieser Studie wurde für Schädelmessungen beide Oberflächenformen angewendet (Philips-MEG gewölbt; ARGOS 200 Vektor-MKG flach). In den Philips-MEG Messungen konnten durchschnittlich geringe Dipollokalisationsdifferenzen erreicht werden als in den ARGOS 200 Vektor-MKG Messungen, was dafür spricht, dass die flache Oberflächenform des ARGOS 200 Vektor-MKGs nicht passgenau über der Schädelkalotte positioniert werden konnte und daher in der Peripherie das zu messende Signal sehr klein und daher schwierig zu detektieren war.

7. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die MEG- und fMRT-Messungen erforderten lange Untersuchungszeiten, viel Disziplin seitens der Probanden sowie aufwendige Datenauswertungen, so dass die Probandenzahl durch diese Faktoren limitiert war. Zusätzlich mussten Messungen, die zu stark durch Rauschen überlagert waren, aus den Auswertungen ausgeschlossen werden. Dies dezimierte die Anzahl der zur Verfügung stehenden Messpaare zusätzlich. Eine größere Probandengruppe sowie mehr Übung im Umgang und der Anwendung der einzelnen Geräte würden die Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit verbessern. Nichtsdestotrotz, ist es wünschenswert Sensorformen zu verwenden, die der zu messenden Objektform entsprechen, denn biomagnetische Felder nehmen im Quadrat mit der Entfernung von der Quelle ab. Das heißt für Messungen der Brust- und Schläfenregion sollten flache Sensoroberflächen und für Messungen des Kopfes dementsprechend hemisphärisch gebogene bzw. Ganzkopf-Messsysteme verwendet werden, wobei in allen Fällen darauf zu achten ist, dass die Sensorfläche ausreichend groß ist, um beide Feldmaxima gleichzeitig messen zu können [vergleiche Oppelt et al. 1990]. In Anbetracht dessen wäre es interessant nach Ausreifung des Handlings der ARGOS 200 Vektor-MKG Positionerspule und Kryostatpositionierung noch einmal einen Vergleich zwischen dem ARGOS und einem Ganzkopf-Messsystem (z.B. Neuromag) bezüglich der Lokalisationsgenauigkeit durchzuführen. Sollten auch dabei ähnliche Abstände wie in dieser Studie ermittelt werden, so wird die Anwendung des ARGOS 200 Vektor-MKGs mit seiner flachen Sensoroberfläche für kortikale Messungen wohl vorerst nur noch Gegenstand von Forschungsarbeiten sein und seinen klinischen Einsatz bevorzugt in der kardialen Diagnostik finden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Andrä W, Nowak H (eds) (1998): *Magnetism in Medicine: A Handbook.*, 1st edn. Wiley-VCH, Berlin, Weinheim, NY
2. Allison T, Goff WR, Williamson PD, van Gilder JC (1980): *On the neural origin of early components of the human somatosensory evoked potential.*, in: Clinical Uses of Cerebral, Brainstem and Spinal Somatosensory Evoked Potentials. Progress in Clin Neurophysiol 7, Edited by J. E. Desmedt, Basel, Karger, pp. 51-68
3. Allison T, McCarthy G, Wood CC, Jones SJ (1991a): *Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve.*, in: Brain, 1991, 114:2465-2503
4. Allison T, McCarthy G, Wood CC, Williamson PD, Spencer DD (1989): Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. II. Cytoarchitectonic areas generating long-latency activity., in: J Neurophysiol 62, 711-722
5. Allison T, Wood CC, McCarthy G, Spencer DD (1991b): *Cortical somatosensory evoked potentials. II. Effects of somatosensory or motor cortex in humans and monkeys.*, in: J Neurophysiol , 1991, 66: 64-82
6. Anninos PA, Kokkinidis M, Hoke M, Pantev C, Lehnertz K, Lutkenhoner B (1986): *MEG measurements with SQUID as a diagnostic tool for epileptic patients.*, in: Brain Res Bull. 1986 Apr;16(4):549-51
7. Arturi CM, Di Rienzo L, Haueisen J (2004): *Information Content in Single Component versus Three Component Cardiomagnetic Fields.*, in: IEEE TRANS Magn; 40(2):631-634
8. Backfrieder W (1996): Quantifications of intensity variations in fMRI images using rotated principal components., in: Phys. Med. Biol. 1996, 41: 1425-1438
9. Balish M, Muratore R (1990): *The inverse problem in electroencephalography and magnetoencephalography.*, in: Adv. Neurol 54:79-88
10. Baule G, McFee R (1963): *Detection of the magnetic field of the heart.*, in: Am Heart J 66:95-96, 1963
11. Baule G, McFee R (1965): *Theory of magnetic detection of the heart's electrical activity.*, in: J Appl Physics, 1965, 36: 2066-2073
12. Baumgärtner U, Hoechstetter K, Özcan M, Vucurevic G, Gawehn J, Stoeter P, Scherg M, Treede RD (2003): *Aktivierungslokalisation im parasympathischen Kortex: fMRI, EEG- und MEG-Quellenanalyse im Vergleich.*, in: Klein Neurophysiol 2003,34
13. Buchner H, Fuchs M, Wischmann HA, Dössel O, Ludwig I, Knepper A, Berg P (1994): *Source Analysis of Median Nerve and Finger Stimulated Somatosensory Evoked Potentials: Multichannel Simultaneous Recording of Electric and Magnetic Fields Combined with 3D-MR-Tomography.*, in: Brain Topography, vol.6, Number 4: 299-310, 1994
14. Buchner H, Scherg M, (1991): *Analyse der Generatoren früher kortikaler somatosensibel evozierter Potentiale (N. medianus) mit der Dipolquellenanalyse: Erste Ergebnisse.* Z EEG-EMG, 62-69, 22
15. Buchta M, Sönnichsen A (2003): *Das Physikum.*, in: Urban & Fischer, München Jena 2003 Erste Auflage
16. Cheron G, Borenstein S (1992): *Mental movement stimulation affects the N30 frontal component of the somatosensory evoked potentials.*, in: Electroenceph Clin Neurophysiol, 1992, 84:288-292
17. Chiappa, KH (1990): *Evoked Potentials in Clinical Medicine.*, in: Raven Press New York 1990 Second Edition
18. Cohen D (1968): *Magnetencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents.*, in: Science 161:784-786, 1968
19. Cohen D, Cuffin BN (1991): *EEG Versus MEG Localization Accuracy: Theory and Experiment.*, in: Brain Topography, vol. 4, Number 2: 95-103, 1991

20. Cohen D, Cuffin BN, Yunokuchi K, Maniewski R, Purcell C, Cosgrove GR, Ives J, Kennedy JG, Schomer JL (1990): *MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain.*, in: Ann Neurol, 1990, 28: 811-817
21. Costa Ribeiro P, Williamson SJ, Kaufman L (1998): SQUID arrays for simultaneous magnetic measurements: calibration and source localization performance., in: IEEE Trans Biomed Eng. 1998 Jul;35(7): 551-560. Review
22. Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J, Hrsg (2005): *Physiologie.*, in: Urban & Fischer, München Jena 2005 Vierte Auflage
23. Desmedt JE (1984): *Neural generators of somatosensory evoked potentials components in human being.*, in: Nodar RH, Barber C: Evoked Potentials II. Butterworth, Boston 1984, 39-50
24. Desmedt JE (1988): *Somatosensory Evoked Potential.*, in: TW Picton (ed.), EEG-Handbook. vol.3. Human Event- Related Potentials, Elsevier, New York, Amsterdam, 1988:245-366
25. Desmedt JE, Cheron G (1981): *Non-cephalic reference recording of early somatosensory potentials to finger stimulation in adult or aging normal man: differentiation of widespread N18 and contralateral N20 from the prerolandic P22 and N30 components.*, in: Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1981, Dec, 52(6):553-570
26. Desmedt JE, Nguyen TH, Bourget M (1987): *Bit mapped color imaging of human evoked potentials with reference to the N20, P22, P27 and N30 somatosensory responses.*, in: Electroenceph clin Neurophysiol, 1987, Jan, 68(1):1-19
27. Desmedt JE, Tomberg C (1989): *Mapping early somatosensory evoked potentials in selective attention: critical evaluation of control conditions used for titrating by difference the cognitive P30, P40, P100 and N140.*, in: Electroenceph Clin Neurophysiol, 1989, Sept-Oct., 74(5):321-346
28. Dieckmann V, tomczak R, Wunderl A, Grön G, Becker W (1999): *Comparison of MEG, EEG and fMRI responses to identical electrical stimuli delivered to peripheral nerve.*, in: Neuro Image 9:6,S. 258
29. Donchin E, Callaway E, Cooper R, Demedt JE, Goff WR, Hillyard SA, Sutton S (1977): *Publication criteria for studies of evoked potentials in man : report of a committee.*, in: Prog clin Neurophysiol 1, 1977, 1-11
30. Dössel O, David B, Fuchs M, Krüger J, Lüdeke KM, Wischmann HA (1993): *A 31-channel squid system for biomagnetic imaging.*, in: Appl Superconductivity 1; 1813-1825
31. Ducla-Soares E (1990): *Modeling in Magnetencephalography.*, in: Sato S (Ed.), Advances in Neurology, Vol 54 : Megentencephalography. New York : Raven Press
32. Ebersole JS (1997): *MEG in the Evaluation of Focal Epilepsy.*, in: Quantitative and Topological EEG and MEG analysis; Witte H, Zwiener U, Schack B, Doering A (eds.); Druckhaus Mayer Verlag GmbH Jena Erlangen 1997
33. Forss N (1995): *Whole-head neuromagnetic characterization of human somatomotor cortical functions* [Academic dissertation]. Department of Neurobiology, University of Helsinki
34. Fuchs M, Wischmann HA, Wagner M, Drenkhahn R (1994): *Advanced biomagnetic and bioelectric reconstruction algorithms.*, in: Hermann HJ, Wolf DE, Pöppel E (eds), Workshop on Supercomputing in Brain research: From Tomography to Neural Networks. Singapore, New Jersey, London, Hong Kong: World Scientific pp 161-173
35. Funke M, Hauelsen J, Zwiener U, Nowak H, Struppert J, Heinz P (1997): *Comparative Investigations of the Cortical Localization of Somatosensory Evoked N20 Activity with Respect to Local high Resolution EEG and MEG.*, in: Quantitative and Topological EEG and MEG analysis; Witte H, Zwiener U, Schack B, Doering A (eds.); Druckhaus Mayer Verlag GmbH Jena Erlangen 1997
36. Goldenholz DM, Ahlfors SP, Hämäläinen MS et al. (2009): *Mapping the signal-to-noise-ratios of cortical sources in magnetoencephalography and electroencephalography.*, in: Hum Brain Mapp 30(4):1077-86
37. Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi R, Knuutila J and Lounasmaa OV (1993): *Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of signal processing in the human brain.* Reviews of Modern Physics 65. 1993 413–497

38. Haueisen J, Ramon C, Czapski P et al. (1995): *On the Influence of Volume Currents and Extended Sources on Neuromagnetic Fields: A Simulation Study.*, in: Ann Biomed Eng 23(11): 728-739
39. Haueisen J, Böttner A, Funke M, Brauer H, Nowak H (1997): *Der Einfluss der Randlelementdiskretisierung auf die Vorwärtsrechnung und das inverse Problem in Elektrencephalographie und Magnetencephalographie.*, in :Biomed Technik 42 240-248
40. Haueisen J (2002): *Fields of application of biomagnetic measurements.*, in: Neurophysiol Lab 24/2: 88-94
41. Haueisen J, Leistrütz L, Süsse T, Curio G, Witte H (2007): *Identifying mutual information transfer in the brain with differential-algebraic modeling: Evidence for fast oscillatory coupling between cortical somatosensory areas 3b and 1.*, in: NeuroImage 37, 130-136
42. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (letzter Zugriff: 08.09.2007)
43. Jörg J, Hielscher H Hrsg. (1997): *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis Eine Einführung in VEP, SEP, AEP, MEP, P300 und PAP.*, in: Springer Berlin 1997 Vierte Auflage
44. Josephson BD (1962): *Possible new effects in superconducting tunneling.*, in: Phys Lett 1, 251, 1962
45. Jung P, Baumgärtner U, Bauermann T, Magerl W, Gawehn J, Stoeter P, Treede RD (2003): *Asymmetry in the human primary somatosensory cortex and handedness.*, in: NeuroImage 19 (2003) 913-923
46. Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Lin CS, Merzenich MM (1979): *Multiple representations of the body within primary somatosensory cortex in primates.*, in : Science 199;204:521-23
47. Kassubek J, Kamada K, Stippich C, Sörös P, Freitag P, Kober H, Scheffeler H, Hopfengärtner R, Radü EW, Vieth JB (1997): *Comparison of Magnetencephalography and Functional MRI in Functional Mapping of Motor, Auditory and Somatosensory Cortex.*, in: Quantitative and Topological EEG and MEG analysis.; Witte H, Zwiener U, Schack B, Doering A (eds.); Druckhaus Mayer Verlag GmbH Jena Erlangen 1997
48. Kim BS, Uchikawa Y, Kobayashi K, Kawakatsu M, Kotani M (2004): *3-D magnetic measurement of neuromagnetic response of somatosensory area to different repetition frequencies.*, in Neurol Clin Neurophysiol 2004 Nov 30; 2004:95
49. Klinker R, Silbernagl S Hrsg. (1994): *Lehrbuch der Physiologie.*, in: Thieme, Stuttgart New York 1994
50. Kobayashi K und Uchikawa Y (2001): *Estimation of multiple sources using spatio-temporal data on the three dimensional measurement of MEG.*, in: IEEE Trans Magn 37:2915-2917
51. Kornhuber HH (1972): *Tastsinn und Lagesinn.*, in Boeckh J, Jung J, Kornhuber HH, Schmidt RF, Thoden U (eds) Physiologie des Menschen, Bd 11/1. Urban & Schwarzenberg, München Berlin Wien, S 51-107
52. Lewerenz M (2006): *Biomagnetismus - Konzepte und Messtechnik – Beispiel MEG*
53. Lewine JD, Buchholz RD, Baldwin NG, Orrison WW, Madin EL, Sanders JA, Astur RS (1995): *Event-related magnetic fields and neurosurgical practice.*, in: Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications; Baumgartner C, Deecke L, Stroink G, Williamson SJ (eds.); IOS Press, Netherlands,(1995)120-124
54. Liehr M (2003): *Auflösungsvermögen biomagnetischer Messungen bei multiplen dipolaren Quellen und Kreisströmen.*, [Diplomarbeit]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität
55. Liehr M (2008): *Validierung biomagnetischer Verfahren bei isotroper und anisotroper Volumenleitung in einem Torsophantom.*, [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität
56. Lowitzsch K, Maurer K, Hopf HC, Tackmann W, Claus D (1993): *Evozierte Potentiale bei Erwachsenen und Kinder.*, in: Thieme, Stuttgart New York 1993 Zweite Auflage
57. Mager A (1976): *Large magnetic shields.*, in: J Magn Magnetic Mat 1976;2:245-55
58. Mauguière F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, Jones SJ, Kakigi R, Matsuoka S, Nuwer M, Rossini PM, Shibasaki H (1999): *Somatosensory evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology.*, in: Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1999;52:79-90

59. Mauguière F, Desmedt JE, Courjon J (1983): *Neural generators of N18 and P14 far-field somatosensory evoked potentials studied in patients with lesion of thalamus or thalamo-cortical radiations.*, in: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1983, Oct, 56(4):283-92
60. Melcher JR and Cohen D (1988): *Dependence of the MEG on dipole orientation in the rabbit head.*, in: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 70 (5): 460-72
61. Moshage W, Achenbach S, Göhl K, Weikl A, Abraham-Fuchs K, Schneider S, Bachmann K (1992): *Multichannel biomagnetic imaging of preexcitation.*, in: *Biomagnetism: Principles, models and clinical research. Proceedings of the Opening Symposium of the Biomagnetic Center Erlangen (5.-6.Oktober 1990)*; Kurt Bachmann, Herman Stefan and Jürgen Vieth (eds.); Verlag Palm&Enke Erlangen 1992
62. Möller C (2005): *Behandlung von Potentialsingularitäten bei der EEG/MEG-basierten Rekonstruktion dipolarer Stromquellen in Finite-Elemente-Volumenleitermodellen des menschlichen Kopfes.*, [Diplomarbeit]. Erlangen-Nürnberg: Friedrich-Alexander-Universität
63. Mountcastle VB (1997): *The columnar organization of the neocortex.*, in: *Brain* 120,701-22
64. Muluaka M, Uchikawa Y, Kotani M, Yamashita Y (1997): *Experimental study of the discrimination of two signal sources in the brain by three-dimensional vector magnetic measurement of an magnetoencephalogram.*, in: *Front Med Biol Eng* 8(1):35-45
65. Nowak H, Gießler F, Huonker R (1991): *Multichannel magnetography in unshielded environments.*, in: *Clin Phys Physiol Meas* 1991;12(Supp.B):5-11
66. Nowak H, Gießler F, Huonker R, Hauelsen J, Röther J, Eiselt M (1999): *A 16-channel SQUID-device for biomagnetic investigations of small objects.*, in: *Medical Engineering & Physics* 21, 1999, 563–568
67. Nuwer MR, Aminoff M, Desmedt J, Goodin D, Matsuoka S, Mauguiere F, et al. (1994): *IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN committee.*, in: *Electroenceph clin Neurophysiol* 1994;91:6–11
68. Ogawa S, (1990): *Brain magnetic resonance imaging with contrast depend on blood oxygenation.*, in: *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87:9868-72
69. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim S, Merkle H, Ugurbil K (1992): *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging.*, in: *Proc Natl Acad Sci USA* 89:5951-5955
70. Oppelt A, Bömmel F, Graumann R, Uebler J (1990): *The multichannel biomagnetic system KRENIKON in the Biomagnetic Center Erlangen.*, in: *Biomagnetism: Principles, models and clinical research. Proceedings of the Opening Symposium of the Biomagnetic Center Erlangen (5.-6.Oktober 1990)*; Kurt Bachmann, Herman Stefan and Jürgen Vieth (eds.); Verlag Palm&Enke Erlangen 1992
71. Oppelt A, Scholz B, Schneider S (1992): *Physical principles of biomagnetism.*, in: *Biomagnetism: Principles, models and clinical research. Proceedings of the Opening Symposium of the Biomagnetic Center Erlangen (5.-6.Oktober 1990)*; Kurt Bachmann, Hermann Stefan and Jürgen Vieth (eds.); Verlag Palm&Enke Erlangen
72. Reilly AJ, Hallet M, Cohen LG, Tarkka IM, Dang N (1992): *The N30 component of somatosensory evoked potentials in patients with dystonia.*, in: *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1992, 84: 243-247
73. Romani GL (1990): *Fundamentals of Neuromagnetism.*, in: *Williamson (Ed.) . Advances in Biomagnetism*, 33-46. New York, Plenum Press
74. Romani GL, Williamson SJ, Kaufman L (1982): *Biomagnetic instrumentation.*, in: *Rev Sci Instrum.* 1982 Dec;53(12):1815-45. Review
75. Rose DF, Ducla-Soares E (1990): *Comparison of electroencephalography and magnetoencephalography.*, in: *Adv. Neurol.* 1990; 54:33-7
76. Rose DF, Ducla-Soares E, Sato S (1989): *Improved accuracy of MEG localization in temporal region with inclusion of volume current.*, in: *Brain Topography Vol.1, Nr.3*:175-81
77. Rossini PM, Babiloni F, Bernardi G, Cecchi L, Johnson PB, Malentacca A, Stanzione P, Urbano A (1989): *Abnormalities of short-latency somatosensory evoked potentials in parkinsonian patients.*, in: *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1989, 74:277-289

78. Sanders JA, Lewine JD, George JS et al. (1993): *Correlation of fMRI with MEG.*, in: Proceedings of the 12th SMRM Annual Meeting, New York, 1993, p1418
79. Sato S (1992): *Localization of epileptiform activity: The NIH experience.*, in: Biomagnetism: Principles, models and clinical research. Proceedings of the Opening Symposium of the Biomagnetic Center Erlangen (5.-6.Oktober 1990); Kurt Bachmann, Herman Stefan and Jürgen Vieth (eds.); Verlag Palm&Enke Erlangen 1992
80. Schmidt RF, Thews G, Lang F, Hrsg (2000): *Physiologie des Menschen.*, in: Springer, Berlin 2000 28te Auflage
81. Siedentopf CM (2001): *Das funktionelle MRI zur Untersuchung cerebraler Reaktionen auf die Stimulation des Akupunkturpunkt BL-67 mit dem Akupunkturlaser.* [Dissertation]. Innsbruck: Leopold-Franzens-Universität
82. Small DG, Beauchamp M, Matthews WB (1980): *Subcortical somatosensory evoked potentials in normal man and in patients with central nervous system lesions.*, in: Desmedt JE: Clinical Uses of Cerebral Brainstem and Spinal Somatosensory Evoked Potentials. Karger, Basel 1980, 190-204
83. Stefan H, Abraham-Fuchs K, Schneider S, Schüler P, Huk DJ (1993): *Multichannel MEG and EEG recordings of interictal and ictal epileptic activity in temporal lobe epilepsy.*, in: Physiol Meas 14 A109-A111
84. Stöhr M, Dichgans J, Diener HC, Buettner UW (1989): *Evozierte Potenziale SEP-VEP-AEP-EKP-MEP.*, in: Springer Berlin Heidelberg New York 2. Auflage
85. Swinney KR, Wikswo JP Jr (1980): *A calculation of the magnetic field of a nerve action potential.*, in: Biophys J 32:719-732
86. Towe AL (1966): *On the nature of the primary evoked response.*, in: Exp Neurol 15:113-139
87. Uchikawa Y, Kim BS, Kobayashi K (2004): *3-D magnetic measurement of exercise-induced MCG.*, in: Neurol Clin Neuophysiol 2004 Nov. 30: 2004:92
88. Vogel P (1985): *Subkortikale und kortikale sensibel evozierte Potentiale: Grenzen des Normalen, diagnostischer Wert bei auserwählten Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems.*, [Habilitation]. Bonn
89. Wagner M, Fuchs M, Wischmann HA, Ottenberg K, Dössel O (1995): *Cortex segmentation from 3D-MR images for MEG reconstructions.*, in: Baumgartner C, Deecke L, Stroink G, Williamson SJ (eds) Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications. Elsevier, Amsterdam 1995
90. White LE, Andrews TJ, Hulette C, Richards A, Groelle M, Paydarfar J, Purves D (1997): *Structure of the human sensorimotor System. Morphology and cytoarchitecture of the central sulcus.*, in: Cerebral Cortex 7, 18-30
91. Wood CC, Cohen D, Cuffin BN, Yarita M, Allison T (1985): *Electrical Sources in Human Somatosensory Cortex: Identification by Combined Magnetic and Potential Recordings.*, in: Science, 1985, vol 227, 1051-1053
92. Zimmermann JE, Thiene P, Harding JT (1970): *Design and operation of stabile rf-biased superconducting quantum interference devices and a note on the properties of perfectly clean metal contacts.*, in: J Appl Phys 41:1572-1580,1970
93. Zschocke S (2002): *Klinische Elektroenzephalographie.*, in: Springer, Berlin 2002 Zweite Auflage

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt allen, die in vielfältiger Weise an der Entstehung und Fertigstellung dieser Arbeit beteiligt waren.

Ganz besonders danke ich meinen Probanden für ihre Teilnahme an dieser Studie sowie ihre endlose Geduld während der Messungen.

Ebenso danke ich dem gesamten Team des Biomagnetischen Zentrums Jena, insbesondere Herrn Dr. R. Huonker und Herrn Dr. M. Liehr, die mich immer wieder beraten und vorangetrieben haben.

Herrn Prof. Dr. O. Witte danke ich für die Betreuung dieser Promotion sowie Herrn Prof. Dr. J. Haueisen und Herrn Prof. Dr. Weiß für inspirierende kritische Anmerkungen.

Meinem Dad danke ich für seine immer währende Unterstützung.

Zuletzt danke ich zutiefst Herrn Thomas Krömer für seine Unterstützung, seine endlose Geduld und seine liebevolle Anerkennung. Ohne dich wäre dieser Arbeit nicht vollendet worden.

Vielen Dank!

LEBENS LAUF

Persönliche Daten	Name:	Fleissig
	Vorname:	Katrin
	Geburtsdatum:	07.03.1984
	Geburtsort:	Suhl
	Anschrift:	Jakobistr. 8 30163 Hannover
	Familienstand:	ledig
	Staatsangehörigkeit:	deutsch
	Eltern:	Detlef Fleissig, Dipl. Ing. Meike Jahn, geb. Günzler, Selbstständig
	Geschwister:	Christian, Betriebswirt
Schulausbildung	1994 - 2002 Prof.-Carl-Fiedler-Gymnasium Suhl 06/2002 Abitur (Note: 1,4)	
Hochschulausbildung	10/2002 - 12/2008 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena 08/2004 Ärztliche Vorprüfung (Note: 2,3) Praktisches Jahr am HELIOS Klinikum Erfurt: 08/2007-12/2007 Innere Medizin 12/2007-03/2008 Neurochirurgie 03/2008-07/2008 Chirurgie 10/2008 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: 1)	
Beruf	seit 01.01.2009 Assistenzärztin für Neurochirurgie am Klinikum Region Hannover Klinikum Nordstadt	

Hannover, den 01.September 2009

Katrin Fleissig

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben Herr Prof. Dr. Jens Haueisen, Herr Dr. Ralph Huonker, Herr Dr. Mario Liehr sowie Herr Thomas Krömer,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Hannover, den 01. September 2009

Katrin Fleissig